

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Valsacor, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza:
Jedna tabletki zawiera 44,41 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Czerwobrazowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Co-Valsacor produkt złożony o ustalonej dawce składników jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Co-Valsacor to jedna tabletki powlekana, raz na dobę. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku należy kontrolować skutki stopniowego zwiększania dawki poszczególnych składników w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednio przejście z monoterapii do leczenia skojarzonego ustalonymi dawkami, u pacjentów, u których monoterapia za pomocą walsartanu lub hydrochlorotiazylu nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem przestrzegania zalecanej kolejności zwiększania dawki poszczególnych składników.

Kliniczną odpowiedź na produkt leczniczy Co-Valsacor należy ocenić po rozpoczęciu terapii; jeśli kontrola ciśnienia tętniczego krwi nie jest dostateczna, dawka produktu leczniczego może być zwiększona poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki walsartanu/hydrochlorotiazylu 320 mg/25 mg.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze ujawnia się w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalne działanie leku obserwuje się w ciągu 4 tygodni. Jednak, niektórzy pacjenci mogą wymagać 4-8 tygodni leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas ustalania odpowiedniej dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Co-Valsacor można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletkę należy popić wodą.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) zmiana dawkowania nie jest wymagana. Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt leczniczy Co-Valsacor jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Co-Valsacor jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u dzieci poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych dotyczących jego bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne pochodne sulfonamidów lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby żółciowa i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Walsartan

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatów uzupełniających potas, diuretyków oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu (heparyna, itp.). Zaleca się częste oznaczanie stężenia potasu we krwi.

Hydrochlorotiazyd

Podczas leczenia diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.

W przypadku każdego pacjenta leczonego diuretykami należy, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, należy obserwować czy nie występują u nich kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek diuretyków, w rzadkich przypadkach, po rozpoczęciu leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia połączeniem walsartan/hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami związanymi ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ciężką niewydolnością nerek. Nie ma doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego też, nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu może powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa ze zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min, zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.2). W czasie stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Przeszczep nerki

Dotychczas brak doświadczeń o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy produkt leczniczy Co-Valsacor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Układowy toczeń rumieniowaty

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą wpływać na tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, trójglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawkowania insuliny lub doustnych leków hipoglikemicznych.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nawracające i nieznacznie zwiększone stężenie wapnia w surowicy, przy braku innych przyczyn zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyraźna hiperkalcemia może świadczyć o nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

Nadwrażliwość na światło

Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło po zastosowaniu diuretyków tiazydowych (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie leczenia diuretykiem, zaleca się ochronę miejsc narażonych na działanie promieni słonecznych lub sztucznych promieni UVA.

Ciąża

Leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs) nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Informacje ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których już wcześniej wystąpiły reakcje nadwrażliwości na inne leki blokujące receptor angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Laktoza

Produkt leczniczy Co-Valsacor zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Połączenia leków, które nie są zalecane

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. W związku z brakiem doświadczeń z równoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, takie połączenie nie jest zalecane. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Połączenia leków, które wymagają szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Połączenie walsartanu i hydrochlorotiazydu może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. inhibitorów ACE, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanałów wapniowych).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest zmniejszenie odpowiedzi na aminy presyjne, ale nie wyklucza to ich zastosowania.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ

W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazydu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego też, na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Połączenia leków, które nie są zalecane

Diuretyki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeśli połączenie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem zostanie uznane za konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji leków z walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z którąkolwiek z następujących substancji: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazydem, amlodypiną, glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazydem, który jest jedną z substancji czynnych produktu leczniczego Co-Valsacor (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Połączenia leków, które wymagają szczególnej ostrożności

Leki, które mogą powodować zmniejszenie stężenia potasu i wywołać hipokaliemię (np. diuretyki kaliuretyczne, kortykosteroidy, środki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeśli leki te mają być stosowane w jednocześnie z produktem złożonym: hydrochlorotiazyd/walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu. Te leki mogą nasilać działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, disopiramid),
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol),
- inne leki (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, dożylna erytromycyna, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, dożylna winkamina).

Hydrochlorotiazyd podawany z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*, należy podawać ostrożnie ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić działanie niepożądane w postaci hipokaliemii lub hipomagnezemia spowodowanej tiazydem, co zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca indukowanych glikozydami naparstnicy.

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać wzrost stężenia wapnia w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej w związku z możliwością wystąpienia niewydolności nerek podczas stosowaniem hydrochlorotiazylu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazylu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyl, mogą nasilać hiperglikemiczne działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpyrazon i allopuryinol)

Hydrochlorotiazyl może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego też może być konieczna zmiana dawkowania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego. Może być również konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Równoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazylu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperiden)

Leki przeciwocholinergiczne mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych, najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka.

Amantadyna

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyl, mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Żywnice: cholestyramina i kolestypol

Żywnice jonowymienne zaburzają wchłanianie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazylu.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyl, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyl, nasilają działanie pochodnych kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań, takich jak dna moczanowa.

Alkohol, leki znieczulające i uspokajające

Mogą zwiększać ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Metyldopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metyldopą i hydrochlorotiazylem.

Karbamazepina

U pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyl jednocześnie z karbamazepiną może rozwinąć się hiponatremia. Dlatego należy poinformować takich pacjentów o możliwości wystąpienia hiponatremii i a ich stan powinien być odpowiednio monitorowany.

Środki kontrastowe z zawartością jodu

U pacjentów z odwonieniem wywołanym diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza, po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków, pacjenta należy odpowiednio nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na działanie poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Co-Valsacor na ciążę, stosowanie tego produktu nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny, podobne ryzyko może występować również dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia blokerami receptora angiotensyny II (ang. ARB) nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs, powinny być poddane dokładnej obserwacji w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedzręczawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzję łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Laktacja

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu połączenia walsartan/hydrochlorotiazyd na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń należy wziąć pod uwagę, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego mogą również występować w przypadku stosowania połączenia walsartan/hydrochlorotiazyd, nawet jeśli nie obserwowano ich w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznane	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Bóle brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Obrzęk naczyniowy, wysypka, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazylu

Hydrochlorotiazyl przez wiele lat był powszechnie przepisywany, często w dawkach większych niż te stosowane w produkcie leczniczym Co-Valsacor. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazylem, obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, anemia hemolityczna, depresja szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Bóle głowy
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko Zaparcia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe
Bardzo rzadko Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często Pokrzywka i inne postaci wysypki
Rzadko Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko Martwicze zapalenie naczyń i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skóry, ponowne uczynnienie skórno-tocznia rumieniowatego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często Impotencja

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, z powodu przedawkowania hydrochlorotiazynu mogą pojawić się następujące objawy: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i skurcze mięśni.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie uzupełnić elektrolity i płyny.

Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyn można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA03.

Walsartan/hydrochlorotiazyn

W podwójnie ślepych, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazynem 12,5 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu połączenia walsartanu/hydrochlorotiazynu 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z hydrochlorotiazynem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie krwi < 140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o \geq 20 mmHg lub rozkurczowego o \geq 10 mmHg) na walsartan/hydrochlorotiazyn 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazynem 25 mg (25%).

W podwójnie ślepych, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem 160 mg, obserwowano

znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi zarówno po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i walsartanem/hydrochlorotiazylem 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), w porównaniu z walsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnice w obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi między dawkami 160/25 mg i 160/12,5 mg również były istotne statystycznie. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o \geq 10 mmHg) na zastosowanie walsartanu/hydrochlorotiazylu 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem 160 mg (49%).

W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, w schemacie czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po skojarzeniu walsartanu/hydrochlorotiazylu 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiednią monoterapią, tj. monoterapią hydrochlorotiazylem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazylem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i walsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o \geq 10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu/hydrochlorotiazylu 160/25 mg (81%) i walsartanu/hydrochlorotiazylu 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią hydrochlorotiazylem 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem 25 mg (54%) i walsartanem 160 mg (59%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego: walsartan/hydrochlorotiazyl wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazylu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazylu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazylem, działanie hydrochlorotiazylu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

Korzystny wpływ działania walsartanu w połączeniu z hydrochlorotiazylem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodów sercowo-naczyniowych.

Walsartan

Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), znanego jako kininaza II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nasilenie działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, by można łączyć antagonistów angiotensyny II z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, występowanie suchego kaszlu było znacząco ($P < 0,05$) niższe u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie podczas terapii inhibitorami ACE u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy występował kaszel, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie hipotensyjne następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi ma miejsce w ciągu 4-6 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po każdej dawce osiągane jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Połączenie z hydrochlorotiazylem znacznie nasila efekt hipotensyjny produktu. Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia lub innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) po podaniu walsartanu (80-160 mg/dobę w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), normalnym lub wysokim ciśnieniem tętniczym i z zachowaną czynnością nerek (kreatynina we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1%) po podaniu walsartanu i w przybliżeniu o 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9%) po podaniu amlodypiny, mimo podobnego stopnia redukcji ciśnienia w obu grupach. W kolejnym badaniu dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze krwi =150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów przydzielano do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę) podawanych przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu dla zredukowania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiła znamienna redukcja UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych przy dawce walsartanu 160 mg (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% przy dawce walsartanu 320 mg (przedział ufności 95%: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Hydrochlorotiazyl

Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik II rzędu. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydów polega na hamowaniu symportu Na^+Cl^- , być może przez współzawodnictwo o miejsce dla jonu Cl^- , a w wyniku tego na wpływie na mechanizmy wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednim - zwiększaniu wydalania sodu i chlorków w ilościach, w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednim - przez zmniejszenie objętości osocza, z następowym wzrostem aktywności reninowej osocza, wydalania aldosteronu i potasu z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, tak więc, przy jednoczesnym podawaniu walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne, niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazylem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan/hydrochlorotiazyl

Dostępność układowa hydrochlorotiazylu zmniejsza się o około 30%, gdy jest on podawany z łącznie z walsartanem. Właściwości farmakokinetyczne walsartanu nie są istotnie zmienione podczas podawania łącznie z hydrochlorotiazylem. Interakcja ta nie ma wpływu na skojarzone stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazylu, ponieważ kontrolowane badania kliniczne wykazały wyraźne działanie hipotensyjne, większe niż działanie uzyskiwane przez oddzielne podanie walsartanu, hydrochlorotiazylu lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w surowicy osiągnęte jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40% i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8 godziny po podaniu, stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie przyjmującej produkt leczniczy z posiłkiem i w grupie przyjmującej go na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego i dlatego walsartan można podawać zarówno z posiłkiem, jak i bez.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie wiąże się w dużym stopniu z tkankami. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Biotransformacja

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki wydalane jest w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieaktywny.

Wydalenie

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany głównie z kałem (około 83% dawki) i moczem (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po dożylnym podaniu, osoczowy klirens walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} około 2 h); i jest podobne w przypadku zawiesiny i tabletek. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 60-80% po podaniu doustnym. Jednoczesne przyjmowanie hydrochlorotiazydu z posiłkiem może zarówno zwiększać, jak i zmniejszać jego układową dostępność w porównaniu do podania na czczo. Wpływ ten jest nieznaczny i ma małe znaczenie kliniczne. Zwiększenie średniego AUC jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym. Podawanie kolejnych dawek nie zmienia kinetyki hydrochlorotiazydu, a akumulacja jest minimalna, gdy przyjmuje się preparat raz na dobę.

Dystrybucja

Kinetyka dystrybucji i wydalania zostały ogólnie opisane za pomocą dwuwykładniczej funkcji rozpadu.

Pozorna objętość dystrybucji to 4-8 l/kg.

Krążący hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami.

Hydrochlorotiazyd gromadzi się również w erytrocytach, przekraczając około 1,8 razy stężenie w osoczu.

Wydalenie

Ponad 95% wchłanianej dawki hydrochlorotiazydu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy składa się z biernej filtracji i aktywnego wydzielania do kanalików nerkowych. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 6-15 h.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie.

Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony zarówno u zdrowych, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zalecanych dawek produktu złożonego: walsartanu i hydrochlorotiazydu u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-70 ml/min zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego z ustalonych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i pacjentów dializowanych. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu składa się z biernej filtracji i aktywnego wydzielania do kanalików nerkowych. Jak można się spodziewać w odniesieniu do związku, który jest wydalany prawie wyłącznie przez nerki, czynność nerek ma znaczący wpływ na kinetykę hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) do umiarkowanych (n = 5) zaburzeniach czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność połączenia walsartanu i hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym była badana na szczurach i małpach szerokonosych w badaniach trwających do sześciu miesięcy. Nie znaleziono dowodów, które wykluczałyby stosowanie leku w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Zmiany wywołane przez takie połączenie w badaniach toksyczności przewlekłej najprawdopodobniej spowodowane były przez walsartan. Narządem docelowym w badaniach toksykologicznych były nerki, na które wpływ był bardziej zaznaczony u małp szerokonosych niż u szczurów. Połączenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią, zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, kreatyniny w osoczu i potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i elektrolitów w moczu przy dawce 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związane były ze zmienioną hemodynamiką nerkową. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w połączeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmiany wskaźników morfologii krwi (spadek erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu, przy dawce 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

U małych szerokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (przy dawce dawki 30 + 9 mg/kg/dobę). Połączenie to doprowadziło również do hiperplazji tętniczek doprowadzających w nerkach (przy dawce 600 + 188 mg/kg/dobę u szczurów i przy dawce 30 + 9 mg/kg/dobę u małych szerokonosych). U małych szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznego efektu dużych dawek walsartanu (blokada angiotensyny II hamującej uwalnianie reniny oraz pobudzenie komórek wytwarzających reninę), jak ma to miejsce w przypadku inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Połączenie walsartanu i hydrochlorotiazydu nie było sprawdzane w kierunku działania mutagennego, uszkodzenia chromosomu lub działania rakotwórczego, ponieważ brak dowodów świadczących o interakcji między tymi substancjami czynnymi. Przeprowadzono jednak takie badania oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie wykazały one działania mutagennego, złamania chromosomu lub działania rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do niższej przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (wady rozwojowe małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg). Podobne wyniki uzyskano podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików. W badaniach nad rozwojem embrionalnym/płodowym (Segment II) podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogenego; zaobserwowano jednak toksyczne działanie na płód połączone z toksycznym działaniem na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K-25
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.

14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 tabletek powlekanych w blistrach, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16076

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.10.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO