

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsacor 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 28,5 mg laktozy/tabletka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych oraz nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów stabilnych klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory po świeżym (12 godzin-10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a pełne działanie osiągnięte jest w ciągu 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawka może być zwiększona do 160 mg i do maksymalnej dawki 320 mg.

Walsartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodanie diuretyku, takiego jak hydrochlorotiazyd, pozwoli na większe obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

Świeży zawał mięśnia sercowego

U pacjentów stabilnych klinicznie leczenie może być rozpoczęte już 12 godzin po zawale mięśnia sercowego. Po wprowadzeniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę walsartan powinien być podawany w rosnących dawkach do 40 mg, 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę w ciągu kolejnych kilku tygodni. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletka 40 mg.

Maksymalna dawka docelowa wynosi 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby dawka 80 mg podawana dwa razy na dobę została wprowadzona w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, uwzględniając tolerancję pacjenta wobec walsartanu w trakcie zwiększania dawki. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów leczonych innymi metodami terapii pozawałowej, np. leczonych lekami trombolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, lekami beta-adrenolitycznymi, statynami czy diuretykami. Skojarzenie z inhibitorami ACE nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.1). Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową stosowaną w trakcie badań klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat

Dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 80 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała 35 kg lub większej. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego oraz tolerancji produktu.

Maksymalne dawki walsartanu oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli. Dawki większe od wymienionych nie były oceniane w badaniach klinicznych i z tego względu nie są zalecane.

Masa ciała	Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Valsacor u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Niewydolność serca i stan po świeżym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży

Walsartan nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca lub świeżego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Walsartan może być przyjmowany niezależnie od posiłków, natomiast powinien być popijany wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Nie jest wskazane równoczesne stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna, itp.). W razie potrzeby należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i u pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując

walsartan w tej grupie pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. otrzymujących duże dawki diuretyków, w rzadkich przypadkach może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia walsartanem. Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę diuretyku.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną nerkę bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym wtórnym w stosunku do jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej nie wywołało żadnych znaczących zmian dotyczących funkcji hemodynamicznej nerek, stężenia kreatyniny czy azotu mocznikowego we krwi (ang. BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki wpływające na system renina-angiotensyna-aldosteron mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem, zaleca się regularną kontrolę czynności nerek.

Przeszczep nerki

Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym nie powinni być leczeni walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest nieaktywny.

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 lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

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 profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i, jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Świeży zawał mięśnia sercowego

Skojarzenie kaptoprylu i walsartanu nie wykazało żadnych dodatkowych korzyści klinicznych; zamiast tego zwiększyło się ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z monoterapią jednym lub drugim lekiem (patrz punkty 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Podczas rozpoczynania terapii u pacjentów po zawale mięśnia sercowego należy zachować ostrożność. Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie terapii z powodu trwającego objawowego

niedociśnienia zazwyczaj nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Valsacor jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Valsacor nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Valsacor u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE było związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie produktu leczniczego Valsacor może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II.

Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy i nie należy go ponownie stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (wysoka temperatura ciała, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne z podawaniem walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Valsacor zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Valsacor zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-(RAS) z ARB, ACI lub aliskiren:

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane skojarzenia

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu może się prawdopodobnie zwiększyć.

Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub inne substancje mogące zwiększyć stężenie potasu we krwi

Jeśli konieczne jest równoczesne stosowanie walsartanu i leku wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolę stężenia potasu w osoczu.

Skojarzenia wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), włącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3 g/dobę) oraz nieselektywnymi NLPZ

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

Białka transportujące

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwyty OATP1B1/OATP1B3 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Kliniczne znaczenie tego badania jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wypływu (np. rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm. Należy zastosować właściwą opiekę podczas rozpoczynania i kończenia jednoczesnego leczenia takimi lekami.

Inne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

Dzieci i młodzież

W nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży, u których często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy. Należy uważnie kontrolować czynności nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogenicznego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak jest danych dotyczących kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.

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 ekspozycja na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego w celu skontrolowania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej

do stosowania u ludzi, podanej w mg/m² pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna do grupy przyjmującej placebo oraz zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania działań niepożądanych nie wydawała się być związana z dawką, czasem trwania terapii, płcią, wiekiem czy rasą. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach laboratoryjnych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie ma możliwości określenia częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych w doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach laboratoryjnych, toteż używa się dla nich określenia: częstość „nieznana”.

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia
----------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
----------	--

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
----------	--

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
----------------	--

Zaburzenia naczyń

Nieznana	Zapalenie naczyń
----------	------------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Kaszel
----------------	--------

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często	Bóle brzucha
----------------	--------------

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, włączając zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
----------	--

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
----------	--

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana	Bóle mięśni
----------	-------------

Nieznana

Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek,
zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy

Niezbyt często

Zmęczenie

Nadciśnienie tetnicze

W łącznej analizie dwóch kolejnych badań z udziałem 202 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat) wszyscy pacjenci otrzymywali walsartan w monoterapii w okresach leczenia metodą podwójnie ślepej próby (z wyłączeniem okresu odstawienia placebo). Spośród nich 186 dzieci brało następnie udział w badaniu przedłużającym lub okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej. U 33 (16,3%) z 202 pacjentów stwierdzono PChN (wyściowy eGFR <90 ml/min). W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby dwóch (1%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Z kolei w okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej lub w trakcie badania przedłużającego czterech pacjentów (2,1%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby u 13 (7,0%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Do najczęściej występujących niepożądanych działań leku należały wymioty n=3 (1,6%) i biegunka n=2 (1,1%). W grupie pacjentów z PChN stwierdzono jedno działanie niepożądane leku (biegunka). W okresie

leczenia metodą próby otwartej u 5,4% (10/186) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku był spadek apetytu, który zgłosiło dwoje (1,1%) pacjentów. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej stwierdzono hiperkaliemię u jednego pacjenta w każdym z nich. Nie stwierdzono niedociśnienia ani zawrotów głowy w okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej.

Hiperkaliemię częściej obserwowano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do poniżej 18 lat ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN). Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii może być wyższe u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

Profil bezpieczeństwa walsartanu obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć związek z chorobą podstawową. Działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej.

Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca (badane wyłącznie u dorosłych pacjentów)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często Hiperkaliemia

Nieznana Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia

Zaburzenia układu nerwowego

Często Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała

Niezbyt często Omdlenia, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często Niewydolność serca

Zaburzenia naczyń

Często Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Nieznana Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często Nudności, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy

Nieznana Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana Bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek

Niezbyt często Ciężka niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy

Nieznana Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często Astenia, zmęczenie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, które może prowadzić do obniżonego poziomu stanu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Działania terapeutyczne zależą od czasu przyjęcia leku oraz typu i stopnia ciężkości objawów; stabilizacja układu krążenia jest tu sprawą zasadniczą.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej na plecach oraz otrzymać środki zwiększające objętość krwi.

Walsartan nie może być usunięty z krążenia przy użyciu hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty proste, kod ATC: C09CA03.

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej 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 konwertazy angiotensyny (ACE, zwanej również kinazą II), która przekształca Ang I w Ang II i rozkłada bradykininę. Ponieważ nie ma wpływu na ACE oraz nie występuje wzmocnienie działania bradykininy czy substancji P, jest mało prawdopodobne, aby antagoniści angiotensyny II byli związani z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych porównujących walsartan z inhibitorem ACE, częstość wystąpienia suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób przyjmujących inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie, występującym podczas terapii inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% otrzymujących diuretyk tiazydowy miało kaszel w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość akcji serca.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, działanie przeciwnadciśnieniowe jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągany w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. „nadciśnienia z odbicia” lub innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. Badanie MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Walsartan) oceniało zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) przy zastosowaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu do amlodypiny (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), normalnym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszało się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) w grupie z walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) w grupie z amlodypiną, pomimo podobnych wskaźników redukcji ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach.

W kolejnym badaniu nad zmniejszaniem albuminurii przez walsartan dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w redukcji UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem (RR=150/88 mmHg) oraz cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio=102 µg/min; 20-700 µg/min) oraz 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 zmniejszającej UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2. Po upływie 30 tygodni odsetek UAE uległ znaczącej redukcji o 36% w stosunku do wartości wyjściowych dla dawki walsartanu 160 mg (95% przedział ufności: 22 do 47%) oraz o 44% dla dawki 320 mg (95% przedział ufności: 31 do 54%). Badanie pokazało, że dawki 160-320 mg walsartanu powodowały istotne klinicznie zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającą się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna w grupie z walsartanem (19,9%), kaptoprylem (19,5%) i w skojarzeniu walsartanu i kaptoprylu (19,3%).

Skojarzenie walsartanu z kaptoprylem nie spowodowało żadnych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem, jeżeli chodzi o umieralność z jakiegokolwiek przyczyny - w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonym śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy). Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym u pacjentów po zawale mięśnia

sercowego. Biorąc pod uwagę czynność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Zaprzeszanie leczenia z powodu różnych zaburzeń czynności nerek miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna obejmować ocenę czynności nerek. Nie było różnic w umieralności z jakiegokolwiek przyczyny, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub chorobowości, kiedy leki beta-adrenolityczne były podawane w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, tylko z walsartanem lub tylko z kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania w tej populacji leków beta-adrenolitycznych zostały w badaniu potwierdzone.

Niewydolność serca

Badanie skuteczności walsartanu w niewydolności serca (ang. Valsartan Heart Failure, Val-HeFT) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca (62% klasa II, 36% klasa III i 2% klasa IV wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory <40% i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu (ang. LVIDD) >2,9 cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków beta-adrenolitycznych (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz umieralność i chorobowość w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowana jako zgon, nagły zgon z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podanie dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (19,7%) i w grupie placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17 do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (umieralność i chorobowość łącznie 21,9% w grupie placebo vs. 25,4% w grupie z walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitor ACE, lek beta-adrenolityczny i walsartan.

W podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitora ACE (n=366), korzystny wpływ na chorobowość był największy. W tej podgrupie umieralność z jakiegokolwiek przyczyny uległa znaczącej redukcji o 33% (95% przedział ufności: -6% do 58%) w grupie z walsartanem, w porównaniu do placebo (17,3% walsartan vs. 27,1% placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości uległo znacznemu obniżeniu o 44% (24,9% walsartan vs. 42,5% placebo).

U pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE bez leku beta-adrenolitycznego, umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie z walsartanem (21,8%) i placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości uległo znacznemu obniżeniu o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) w grupie z walsartanem, w porównaniu do placebo (31,0% vs. 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i rzężenia, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem jest lepsza według skali: „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life” w odniesieniu do stanu wyjściowego oraz w porównaniu do placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego i w porównaniu z placebo.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 do 6 lat.

Do najczęstszych chorób współistniejących o potencjalnym wpływie na występowanie nadciśnienia tętniczego u uczestników badania należały zaburzenia czynności nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat lub starszych

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia walsartan spowodował zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w sposób zależny od dawki.

Podsumowując, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie zrandomizowano do grupy kontynuującej leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najniższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najniższe skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Podsumowując, walsartan konsekwentnie wywierał zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do poniżej 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia zrandomizowano do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała pomiędzy ≥18 kg a <35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od ≥35 kg do <80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała 80 kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do działania uzyskanego u

pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartości $p < 0,0001$ w badaniu równoważności).

Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim otwartym badaniu klinicznym z udziałem 150 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 . percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywało walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w tym badaniu 41 pacjentów otrzymywało jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Dawkowanie u pacjentów było w oparciu o ich kategorie wagowe dla dawek początkowych i podtrzymujących. Pacjenci o masie ciała >18 do <35 kg, ≥ 35 do <80 kg i ≥ 80 do <160 kg otrzymali 40 mg, 80 mg i 160 mg, a dawki dostosowano do, odpowiednio, 80 mg, 160 mg i 320 mg po tygodniu. Jedna połowa zakwalifikowanych pacjentów (50,0%, $n=75$) miała przewlekłą chorobę nerek u 29,3% (44) pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) lub w stopniu 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wyjściowa wartość 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wyjściowa wartość 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (wyjściowa wartość 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą kontrolę BP (zarówno skurczową, jak i rozkurczową wartość BP <95 . percentyla) był nieco wyższy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) w porównaniu z grupą nie-CKD (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem 291 pacjentów w wieku od 1 roku do 5 lat. Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku. W pierwszym badaniu z udziałem 90 pacjentów nie wykazano odpowiedzi na podaną dawkę leku, ale w drugim z udziałem 75 pacjentów wyższe dawki walsartanu prowadziły do większego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Trzecie badanie było 6-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny odpowiedzi na dawkę walsartanu u 126 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 5 lat, z PChN lub bez PChN, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej 0,25 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. badanego leku. W punkcie końcowym spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. wynosił odpowiednio 8,5/6,8 mmHg i 4,1/0,3 mmHg; ($p=0,0157/p<0,0001$). Również w podgrupie z PChN zaobserwowano spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. (odpowiednio 9,2/6,5 mmHg i 1,2/+1,3 mmHg).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań walsartanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawałe mięśnia sercowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23% i 39%, odpowiednio po podaniu tabletek i roztworu. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

Jedzenie obniża ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin od podania dawki stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w obu przypadkach: po jedzeniu i na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC jednak nie towarzyszy znacząca klinicznie redukcja działania terapeutycznego, toteż walsartan może być podawany z jedzeniem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 17 l po podaniu dożylnym, co wskazuje, że walsartan nie ulega dużej dystrybucji do tkanek. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm:

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

Eliminacja:

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

Pacjenci z niewydolnością serca:

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i C_{max} walsartanu są niemal proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg - 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi ok. 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi ok. 4,5 l/godz. Wiek nie wpływa na klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, że ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie można go usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłoniętej dawki wydalone jest z żółcią, głównie w niezmienionej formie. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. Podwojenie ekspozycji (AUC) na walsartan obserwowano u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem niewydolności wątroby. Nie prowadzono badań z walsartanem u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedyncze dawki zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących walsartan w tej samej postaci (patrz informacje na temat wchłaniania, które przedstawiono w punkcie 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, oparte o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla matki (600 mg/kg mc./dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziło do zmniejszenia przeżycia potomstwa, zmniejszenia przyrostu wagi oraz opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwarcie przewodu słuchowego) (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) spowodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 i 600 mg/kg mc./dobę) są około 6 i 8 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

U małych szerokooskrzelnych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano w obu gatunkach. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokooskrzelnych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma związku.

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki u pacjentów pediatrycznych wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonemu lub młodemu szczurowi (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w wyniku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia.

Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu z walsartanem na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia walsartanem na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania walsartanu u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Opakowania: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14103 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.09.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.05.2021 r.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsacor 160 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 57 mg laktozy/tabletka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółto-brązowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych oraz nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów stabilnych klinicznie z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory po świeżym (12 godzin-10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a pełne działanie osiągane jest w ciągu 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawka może być zwiększona do 160 mg i do maksymalnej dawki 320 mg.

Walsartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodanie diuretyku, takiego jak hydrochlorotiazyd, pozwoli na większe obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

Świeży zawał mięśnia sercowego

U pacjentów stabilnych klinicznie leczenie może być rozpoczęte już 12 godzin po zawale mięśnia sercowego. Po wprowadzeniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę walsartan powinien być podawany w rosnących dawkach do 40 mg, 80 mg i 160 mg dwa razy na dobę w ciągu kolejnych kilku tygodni. Dawkę początkową zapewnia podzielna tabletki 40 mg.

Maksymalna dawka docelowa wynosi 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się, aby dawka 80 mg podawana dwa razy na dobę została wprowadzona w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a maksymalną dawkę docelową 160 mg podawaną dwa razy na dobę należy wprowadzić w ciągu 3 miesięcy, uwzględniając tolerancję pacjenta wobec walsartanu w trakcie zwiększania dawki. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie lub zaburzenie czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan może być stosowany u pacjentów leczonych innymi metodami terapii pozawałowej, np. leczonych lekami trombolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, lekami beta-adrenolitycznymi, statynami czy diuretykami. Skojarzenie z inhibitorami ACE nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.1). Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową stosowaną w trakcie badań klinicznych wynosiła 320 mg w dawkach podzielonych.

Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat

Dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 80 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała 35 kg lub większej. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego oraz tolerancji produktu.

Maksymalne dawki walsartanu oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli.

Dawki większe od wymienionych nie były oceniane w badaniach klinicznych i z tego względu nie są zalecane.

Masa ciała	Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Valsacor u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Niewydolność serca i stan po świeżym zawale mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży

Walsartan nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca lub świeżego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Walsartan może być przyjmowany niezależnie od posiłków, natomiast powinien być popijany wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Nie jest wskazane równoczesne stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna, itp.). W razie potrzeby należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i u pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując walsartan w tej grupie pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. otrzymujących duże dawki diuretyków, w rzadkich przypadkach może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia walsartanem. Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę diuretyku.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym wtórnym w stosunku do jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej nie wywołało żadnych znaczących zmian dotyczących funkcji hemodynamicznej nerek, stężenia kreatyniny czy azotu mocznikowego we krwi (ang. BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki wpływające na system renina-angiotensyna-aldosteron mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem, zaleca się regularną kontrolę czynności nerek.

Przeszczep nerki

Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym nie powinni być leczeni walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest nieaktywny.

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 lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

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 profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i, jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Świeży zawał mięśnia sercowego

Skojarzenie kaptoprylu i walsartanu nie wykazało żadnych dodatkowych korzyści klinicznych; zamiast tego zwiększyło się ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z monoterapią

jednym lub drugim lekiem (patrz punkty 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Podczas rozpoczynania terapii u pacjentów po zawale mięśnia sercowego należy zachować ostrożność. Ocena pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie terapii z powodu trwającego objawowego niedociśnienia zazwyczaj nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Valsacor jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Valsacor nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego Valsacor u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE było związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie produktu leczniczego Valsacor może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II.

Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy i nie należy go ponownie stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (wysoka temperatura ciała, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, walsartan jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne z podawaniem walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Valsacor zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Valsacor zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-(RAS) z ARB, ACI lub aliskiren:

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane skojarzenia

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu może się prawdopodobnie zwiększyć.

Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub inne substancje mogące zwiększyć stężenie potasu we krwi

Jeśli konieczne jest równoczesne stosowanie walsartanu i leku wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolę stężenia potasu w osoczu.

Skojarzenia wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), włącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3 g/dobę) oraz nieselektywnie NLPZ

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

Białka transportujące

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwyty OATP1B1/OATP1B3 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Kliniczne znaczenie tego badania jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wypływu (np. rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm. Należy zastosować właściwą opiekę podczas rozpoczynania i kończenia jednoczesnego leczenia takimi lekami.

Inne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

Dzieci i młodzież

W nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży, u których często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy. Należy uważnie kontrolować czynności nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

4.7 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogenicznego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak jest danych dotyczących kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.

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 ekspozycja na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego w celu skontrolowania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w mg/m² pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak badań dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna do grupy przyjmującej placebo oraz zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania działań niepożądanych nie wydawała się być związana z dawką, czasem trwania terapii, płcią, wiekiem czy rasą. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach laboratoryjnych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie ma możliwości określenia częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych w doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach laboratoryjnych, toteż używa się dla nich określenia: częstość „nieznana”.

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia
----------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
----------	--

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
----------	--

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
----------------	--

Zaburzenia naczyń

Nieznana	Zapalenie naczyń
----------	------------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Kaszel
----------------	--------

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często	Bóle brzucha
----------------	--------------

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, włączając zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana Bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często Zmęczenie

Dzieci i młodzież**Nadciśnienie tętnicze**

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych (każde z nich obejmowało okres lub badanie dodatkowe) oraz jednym badaniem otwartym. W badaniu wzięło udział 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez, z czego 560 pacjentów otrzymywało walsartan. Za wyjątkiem pojedynczych przypadków zaburzeń żołądka i jelit (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Ocena funkcji neuropoznawczych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wykazała, że trwające do jednego roku leczenie walsartanem nie miało całościowego, istotnego klinicznie, niekorzystnego wpływu na te funkcje.

Przeprowadzono zbiorczą analizę 560 pacjentów z nadciśnieniem pediatrycznym (w wieku 6-17 lat) otrzymujących monoterapię walsartanem [n = 483] lub skojarzoną terapię przeciwnadciśnieniową, w tym walsartan [n = 77]. Spośród 560 pacjentów 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (wyjściowy GFR <90 ml/min/1,73 m²). Ogółem 45 (8,0%) pacjentów przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Ogółem 111 (19,8%) pacjentów odczuwało działania niepożądane (ADR), z bólem głowy (5,4%), zawrotami głowy (2,3%) i hiperkaliemią (2,3%). Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), wzrost stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie (4,7%). Wśród pacjentów bez przewlekłej choroby nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi niż sam walsartan.

Przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat zostało ocenione w trzech randomizowanych badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (po każdym z nich prowadzono badanie przedłużające). W pierwszym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat stwierdzono dwa zgony oraz pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem walsartanu. W pozostałych dwóch badaniach, w których randomizacji poddano 202 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat, nie odnotowano znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych ani zgonów podczas leczenia walsartanem.

W łącznej analizie dwóch kolejnych badań z udziałem 202 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat) wszyscy pacjenci otrzymywali walsartan w monoterapii w okresach leczenia metodą podwójnie ślepej próby (z wyłączeniem okresu odstawienia placebo). Spośród nich 186 dzieci brało następnie udział w badaniu przedłużającym lub okresie leczenia prowadzonym

metodą próby otwartej. U 33 (16,3%) z 202 pacjentów stwierdzono PChN (wyjściowy eGFR <90 ml/min). W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby dwóch (1%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Z kolei w okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej lub w trakcie badania przedłużającego czterech pacjentów (2,1%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby u 13 (7,0%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Do najczęściej występujących niepożądanych działań leku należały wymioty n=3 (1,6%) i biegunka n=2 (1,1%). W grupie pacjentów z PChN stwierdzono jedno działanie niepożądane leku (biegunka). W okresie leczenia metodą próby otwartej u 5,4% (10/186) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku był spadek apetytu, który zgłosiło dwoje (1,1%) pacjentów. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej stwierdzono hiperkaliemię u jednego pacjenta w każdym z nich. Nie stwierdzono niedociśnienia ani zawrotów głowy w okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej.

Hiperkaliemię częściej obserwowano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do poniżej 18 lat ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN). Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii może być wyższe u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

Profil bezpieczeństwa walsartanu obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć związek z chorobą podstawową. Działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej.

Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca (badane wyłącznie u dorosłych pacjentów)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często Hiperkaliemia

Nieznana Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia

Zaburzenia układu nerwowego

Często Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała

Niezbyt często Omdlenia, bóle głowy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często Niewydolność serca

Zaburzenia naczyń

Często Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Nieznana Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często Nudności, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy

Nieznana Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek
Niezbyt często	Ciężka niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Astenia, zmęczenie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, które może prowadzić do obniżonego poziomu stanu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Działania terapeutyczne zależą od czasu przyjęcia leku oraz typu i stopnia ciężkości objawów; stabilizacja układu krążenia jest tu sprawą zasadniczą.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej na plecach oraz otrzymać środki zwiększające objętość krwi.

Walsartan nie może być usunięty z krążenia przy użyciu hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty proste, kod ATC: C09CA03.

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej 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 konwertazy angiotensyny (ACE, zwanej również kinazą II), która przekształca Ang I w Ang II i rozkłada bradykininę. Ponieważ nie ma wpływu na ACE oraz nie występuje wzmocnienie działania bradykininy czy substancji P, jest mało prawdopodobne, aby antagoniści angiotensyny II byli związani z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych

porównujących walsartan z inhibitorem ACE, częstość wystąpienia suchego kaszlu była znacząco ($P<0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób przyjmujących inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie, występującym podczas terapii inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% otrzymujących diuretyk tiazydowy miało kaszel w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($P<0,05$).

Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość akcji serca.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, działanie przeciwnadciśnieniowe jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągany w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. „nadciśnienia z odbicia” lub innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. Badanie MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Walsartan) oceniało zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) przy zastosowaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu do amlodypiny (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodypina: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), normalnym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszyło się ($p<0,001$) o 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) w grupie z walsartanem i o około 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) w grupie z amlodypiną, pomimo podobnych wskaźników redukcji ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach.

W kolejnym badaniu nad zmniejszaniem albuminurii przez walsartan dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w redukcji UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem (RR=150/88 mmHg) oraz cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) oraz zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy=80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). 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 zmniejszającej UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2. Po upływie 30 tygodni odsetek UAE uległ znaczącej redukcji o 36% w stosunku do wartości wyjściowych dla dawki walsartanu 160 mg (95% przedział ufności: 22 do 47%) oraz o 44% dla dawki 320 mg (95% przedział ufności: 31 do 54%). Badanie pokazało, że dawki 160-320 mg walsartanu powodowały istotne klinicznie zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2.

Świeży zawał mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 14703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub potwierdzeniem radiologicznym zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającą się frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$ w wentrykulografii radioizotopowej lub $\leq 35\%$ w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). Pacjenci w czasie od 12 godzin do 10 dni po wystąpieniu objawów zawału mięśnia sercowego byli przypisywani do jednej z trzech grup terapeutycznych: walsartanu, kaptoprylu lub walsartanu w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna w grupie z walsartanem (19,9%), kaptoprylem (19,5%) i w skojarzeniu walsartanu i kaptoprylu (19,3%).

Skojarzenie walsartanu z kaptoprylem nie spowodowało żadnych korzyści w porównaniu do podawania samego kaptoprylu. Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy walsartanem a kaptoprylem, jeżeli chodzi o umieralność z jakiegokolwiek przyczyny - w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego czy choroby podstawowej. Walsartan zwiększał czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej akcji serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonym śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy). Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym u pacjentów po zawałe mięśnia sercowego. Biorąc pod uwagę czynność nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, u 4,8% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl oraz u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Zaprzeszanie leczenia z powodu różnych zaburzeń czynności nerek miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, u 1,3% pacjentów otrzymujących walsartan+kaptopryl oraz u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena pacjentów po zawałe mięśnia sercowego powinna obejmować ocenę czynności nerek. Nie było różnic w umieralności z jakiegokolwiek przyczyny, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub chorobowości, kiedy leki beta-adrenolityczne były podawane w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, tylko z walsartanem lub tylko z kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi, co sugeruje, że znane korzyści ze stosowania w tej populacji leków beta-adrenolitycznych zostały w badaniu potwierdzone.

Niewydolność serca

Badanie skuteczności walsartanu w niewydolności serca (ang. Valsartan Heart Failure, Val-HeFT) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca (62% klasa II, 36% klasa III i 2% klasa IV wg NYHA) otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory <40% i średnicą wewnętrzną lewej komory w czasie rozkurczu (ang. LVIDD) >2,9 cm/m². Podstawowa terapia składała się z inhibitorów ACE (93%), leków moczopędnych (86%), digoksyny (67%) i leków beta-adrenolitycznych (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz umieralność i chorobowość w niewydolności serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowana jako zgon, nagły zgon z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podanie dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie walsartanu (19,7%) i w grupie placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% (95% przedział ufności: 17 do 37%) ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (umieralność i chorobowość łącznie 21,9% w grupie placebo vs. 25,4% w grupie z walsartanem) obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone trzema lekami: inhibitor ACE, lek beta-adrenolityczny i walsartan.

W podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitora ACE (n=366), korzystny wpływ na chorobowość był największy. W tej podgrupie umieralność z jakiegokolwiek przyczyny uległa znaczącej redukcji o 33% (95% przedział ufności: -6% do 58%) w grupie z walsartanem, w porównaniu do placebo (17,3% walsartan vs. 27,1% placebo), a złożone ryzyko umieralności i chorobowości uległo znacznemu obniżeniu o 44% (24,9% walsartan vs. 42,5% placebo).

U pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE bez leku beta-adrenolitycznego, umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była podobna (p=NS) w grupie z walsartanem (21,8%) i placebo (22,5%). Złożone ryzyko umieralności i chorobowości uległo znacznemu obniżeniu o 18,3% (95% przedział ufności: 8% do 28%) w grupie z walsartanem, w porównaniu do placebo (31,0% vs. 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, zmęczenie, obrzęki i rzężenia, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem jest lepsza według skali: „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life” w odniesieniu do stanu wyjściowego oraz w porównaniu do placebo. Frakcja wyrzutowa w punkcie końcowym u pacjentów

leczonych walsartanem znacząco zwiększyła się, średnica wewnętrzna lewej komory w czasie rozkurczu znacząco zmalała w stosunku do stanu początkowego i w porównaniu z placebo.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista¹rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 do 6 lat.

Do najczęstszych chorób współistniejących o potencjalnym wpływie na występowanie nadciśnienia tętniczego u uczestników badania należały zaburzenia czynności nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat lub starszych

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia walsartan spowodował zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w sposób zależny od dawki.

Podsumowując, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie zrandomizowano do grupy kontynuującej leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najniższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najniższe skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Podsumowując, walsartan konsekwentnie wywierał zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do poniżej 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia zrandomizowano do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała pomiędzy ≥ 18 kg a < 35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od ≥ 35 kg do < 80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała ≥ 80 kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do działania uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartości $p < 0,0001$ w badaniu równoważności).

Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim otwartym badaniu klinicznym z udziałem 150 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 . percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywało walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w tym badaniu 41 pacjentów otrzymywało jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Dawkowanie u pacjentów było w oparciu o ich kategorie wagowe dla dawek początkowych i podtrzymujących. Pacjenci o masie ciała > 18 do < 35 kg, ≥ 35 do < 80 kg i ≥ 80 do < 160 kg otrzymali 40 mg, 80 mg i 160 mg, a dawki dostosowano do, odpowiednio, 80 mg, 160 mg i 320 mg po tygodniu. Jedna połowa zakwalifikowanych pacjentów (50,0%, $n=75$) miała przewlekłą chorobę nerek u 29,3% (44) pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) lub w stopniu 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wyjściowa wartość 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wyjściowa wartość 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (wyjściowa wartość 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą kontrolę BP (zarówno skurczową, jak i rozkurczową wartość BP < 95 . percentyla) był nieco wyższy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) w porównaniu z grupą nie-CKD (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem 291 pacjentów w wieku od 1 roku do 5 lat. Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku. W pierwszym badaniu z udziałem 90 pacjentów nie wykazano odpowiedzi na podaną dawkę leku, ale w drugim z udziałem 75 pacjentów wyższe dawki walsartanu prowadziły do większego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Trzecie badanie było 6-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny odpowiedzi na dawkę walsartanu u 126 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 5 lat, z PChN lub bez PChN, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej 0,25 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. badanego leku. W punkcie końcowym spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. wynosił odpowiednio 8,5/6,8 mmHg i 4,1/0,3 mmHg; ($p=0,0157/p<0,0001$). Również w podgrupie z PChN zaobserwowano spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. (odpowiednio 9,2/6,5 mmHg i 1,2/+1,3 mmHg).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań walsartanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23% i 39%, odpowiednio po podaniu tabletek i roztworu. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

Jedzenie obniża ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin od podania dawki stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w obu przypadkach: po jedzeniu i na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC jednak nie towarzyszy znacząca klinicznie redukcja działania terapeutycznego, toteż walsartan może być podawany z jedzeniem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 17 l po podaniu dożylnym, co wskazuje, że walsartan nie ulega dużej dystrybucji do tkanek. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm:

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

Eliminacja:

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

Pacjenci z niewydolnością serca:

Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i C_{max} walsartanu są niemal proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg - 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi ok. 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi ok. 4,5 l/godz. Wiek nie wpływa na klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, że ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirens kreatyniny < 10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie można go usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłoniętej dawki wydalone jest z żółcią, głównie w niezmienionej formie. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. Podwojenie ekspozycji (AUC) na walsartan obserwowano u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem niewydolności wątroby. Nie prowadzono badań z walsartanem u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedyncze dawki zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących walsartan w tej samej postaci (patrz informacje na temat wchłaniania, które przedstawiono w punkcie 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, oparte o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla matki (600 mg/kg mc./dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziło do zmniejszenia przeżycia potomstwa, zmniejszenia przyrostu wagi oraz opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwarcie przewodu słuchowego) (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) spowodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Takie dawki u szczurów (200 i 600 mg/kg mc./dobę) są około 6 i 8 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

U małych szerokonosych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano w obu gatunkach. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma związku.

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki u pacjentów pediatrycznych wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w wyniku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia.

Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu z walsartanem na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia walsartanem na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie

kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania walsartanu u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Opakowania: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14104 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.12.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.09.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.05.2021 r.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsacor 320 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza, 114 mg/tabletka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnobrązowe, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych oraz nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa walsartanu wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a pełne działanie osiągane jest w ciągu 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawka może być zwiększona do 160 mg i do maksymalnej dawki 320 mg.

Walsartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodanie diuretyku, takiego jak hydrochłorotiazyd, pozwoli na większe obniżenie ciśnienia tętniczego u tych pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Osoby w wieku podeszłym

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do poniżej 18 lat

Dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg oraz 80 mg raz na dobę w przypadku dzieci o masie ciała 35 kg lub większej. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego oraz tolerancji produktu.

Maksymalne dawki walsartanu oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli.

Dawki większe od wymienionych nie były oceniane w badaniach klinicznych i z tego względu nie są zalecane.

Masa ciała	Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Valsacor u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Valsacor jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące podawania

walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Niewydolność serca i stan po świeżym zawałe mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Valsacor nie jest zalecany w leczeniu niewydolności serca lub świeżego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Uzyskanie z produktu leczniczego Valsacor 320 mg dawek mniejszych niż 160 mg nie jest możliwe.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Valsacor może być przyjmowany niezależnie od posiłków i powinien być przyjmowany wraz z wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Nie jest wskazane równoczesne stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna, itp.). W razie potrzeby należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny $< 10 \text{ ml/min}$ i u pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując walsartan w tej grupie pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny $> 10 \text{ ml/min}$ (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. otrzymujących duże dawki diuretyków, w rzadkich przypadkach może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia walsartanem. Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę diuretyku.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.

Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym wtórnym w stosunku do jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej nie wywołało żadnych znaczących zmian dotyczących funkcji hemodynamicznej nerek, stężenia kreatyniny czy azotu mocznikowego we krwi (ang. BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki wpływające na system renina-angiotensyna-aldosteron mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u

pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem, zaleca się regularną kontrolę czynności nerek.

Przeszczep nerki

Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym nie powinni być leczeni walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest nieaktywny.

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 lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

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 profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i, jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Valsacor u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne uwarunkowania zależne od czynności układu renina-angiotensyna

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że jego stosowanie może być związane z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie

ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (wysoka temperatura ciała, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych pacjentów, produkt leczniczy Valsacor jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne z podawaniem walsartanu dzieciom i młodzieży z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U tych pacjentów dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

Valsacor zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Valsacor zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-(RAS) z ARB, ACI lub aliskiren:

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane skojarzenia

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu może się prawdopodobnie zwiększyć.

Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub inne substancje mogące zwiększyć stężenie potasu we krwi

Jeśli konieczne jest równoczesne stosowanie walsartanu i leku wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolę stężenia potasu w osoczu.

Skojarzenia wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), włącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3 g/dobę) oraz nieselektywne NLPZ

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

Białka transportujące

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwyty OATP1B1/OATP1B3 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Kliniczne znaczenie tego badania jest

nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wypływu (np. rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm. Należy zastosować właściwą opiekę podczas rozpoczynania i kończenia jednoczesnego leczenia takimi lekami.

Inne

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

Dzieci i młodzież

W nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży, u których często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, mogących zwiększać stężenie potasu w surowicy. Należy uważnie kontrolować czynności nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

4.8 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak jest danych dotyczących kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.

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 ekspozycja na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego w celu skontrolowania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w mg/m² pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak jest badań dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna do grupy przyjmującej placebo oraz zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania działań niepożądanych nie wydawała się być związana z dawką, czasem trwania terapii, płcią, wiekiem czy rasą.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu oraz w badaniach laboratoryjnych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstości).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie ma możliwości określenia częstości wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz w badaniach laboratoryjnych, toteż używa się dla nich określenia: częstość „nieznana”.

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Bóle brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, włączając zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

Niezbyt często	Zmęczenie
----------------	-----------

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych (każde z nich obejmowało okres lub badanie dodatkowe) oraz jednym badaniu otwartym. W badaniu wzięło udział 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat z przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub bez, z czego 560 pacjentów otrzymywało walsartan. Za wyjątkiem pojedynczych przypadków zaburzeń żołądka i jelit (takich jak bóle brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotów głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy profilem bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat, a wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Ocena funkcji neuropoznawczych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat wykazała, że trwające do jednego roku leczenie walsartanem nie miało całkowitego, istotnego klinicznie, niekorzystnego wpływu na te funkcje.

Przeprowadzono zbiorczą analizę 560 pacjentów z nadciśnieniem pediatrycznym (w wieku 6-17 lat) otrzymujących monoterapię walsartanem [n = 483] lub skojarzoną terapię przeciwnadciśnieniową, w tym walsartan [n = 77]. Spośród 560 pacjentów 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (wyjściowy GFR <90 ml/min/1,73 m²). Ogółem 45 (8,0%) pacjentów przerwało badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Ogółem 111 (19,8%) pacjentów odczuwało działania niepożądane (ADR), z bólem głowy (5,4%), zawrotami głowy (2,3%) i hiperkaliemią (2,3%). Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: hiperkaliemia (12,9%), ból głowy (7,1%), wzrost stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie (4,7%). Wśród pacjentów bez przewlekłej choroby nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi niż sam walsartan.

Przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat zostało ocenione w trzech randomizowanych badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (po każdym z nich prowadzono badanie przedłużające). W pierwszym badaniu z udziałem 90 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat stwierdzono dwa zgony oraz pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem walsartanu. W pozostałych dwóch badaniach, w których randomizacji poddano 202 dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat, nie odnotowano znacznego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych ani zgonów podczas leczenia walsartanem.

W łącznej analizie dwóch kolejnych badań z udziałem 202 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat) wszyscy pacjenci otrzymywali walsartan w monoterapii w okresach leczenia metodą podwójnie ślepej próby (z wyłączeniem okresu odstawienia placebo). Spośród nich 186 dzieci brało następnie udział w badaniu przedłużającym lub okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej. U 33 (16,3%) z 202 pacjentów stwierdzono PChN (wyjściowy eGFR <90 ml/min). W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby dwóch (1%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Z kolei w okresie leczenia prowadzonym metodą próby otwartej lub w trakcie badania przedłużającego czterech pacjentów (2,1%) przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby u 13 (7,0%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Do najczęściej występujących niepożądanych działań leku należały wymioty n=3 (1,6%) i biegunka n=2 (1,1%). W grupie pacjentów z PChN stwierdzono jedno działanie niepożądane leku (biegunka). W okresie leczenia metodą próby otwartej u 5,4% (10/186) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno niepożądane działanie leku. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku był spadek apetytu, który zgłosiło dwoje (1,1%) pacjentów. W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej stwierdzono hiperkaliemię u jednego pacjenta w każdym z nich. Nie stwierdzono niedociśnienia ani zawrotów głowy w okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i próby otwartej.

Hiperkaliemię częściej obserwowano u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do poniżej 18 lat ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (PChN). Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii może być wyższe u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat w porównaniu z dziećmi w wieku od 6 do poniżej 18 lat.

Profil bezpieczeństwa walsartanu obserwowany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po przebyciu zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co może mieć związek z chorobą podstawową. Działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów po zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca zostały wymienione poniżej:

Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca (badane wyłącznie u dorosłych pacjentów)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała
Niezbyt często	Omdlenia, bóle głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek
Niezbyt często	Ciężka niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy
Nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Astenia, zmęczenie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, które może prowadzić do obniżonego poziomu stanu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie

Działania terapeutyczne zależą od czasu przyjęcia leku oraz typu i stopnia ciężkości objawów; stabilizacja układu krążenia jest tu sprawą zasadniczą.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej na plecach oraz otrzymać środki zwiększające objętość krwi.

Walsartan nie może być usunięty z krążenia przy użyciu hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty proste, kod ATC: C09CA03.

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej 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 konwertazy angiotensyny (ACE, zwanej również kinazą II), która przekształca Ang I w Ang II i rozkłada bradykininę. Ponieważ nie ma wpływu na ACE oraz nie występuje wzmocnienie działania bradykininy czy substancji P, jest mało prawdopodobne, aby antagoniści angiotensyny II byli związani z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych porównujących walsartan z inhibitorem ACE, częstość wystąpienia suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób przyjmujących inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie, występującym podczas terapii inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% otrzymujących diuretyk tiazydowy miało kaszel w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Nadciśnienie tętnicze

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość akcji serca.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego

krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, działanie przeciwnadciśnieniowe jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągany w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. „nadciśnienia z odbicia” lub innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. Badanie MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Walsartan) oceniało zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) przy zastosowaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu do amlodypiny (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), normalnym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny 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) w grupie z walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) w grupie z amlodypiną, pomimo podobnych wskaźników redukcji ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach.

W kolejnym badaniu nad zmniejszaniem albuminurii przez walsartan dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w redukcji UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem (RR=150/88 mmHg) oraz cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio=102 µg/min; 20-700 µg/min) oraz 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 zmniejszającej UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2. Po upływie 30 tygodni odsetek UAE uległ znaczącej redukcji o 36% w stosunku do wartości wyjściowych dla dawki walsartanu 160 mg (95% przedział ufności: 22 do 47%) oraz o 44% dla dawki 320 mg (95% przedział ufności: 31 do 54%). Badanie pokazało, że dawki 160-320 mg walsartanu powodowały istotne klinicznie zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 do 6 lat. Do najczęstszych chorób współistniejących o potencjalnym wpływie na występowanie nadciśnienia tętniczego u uczestników badania należały zaburzenia czynności nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat lub starszych

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥ 35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce 20, 80 lub 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec 2-tygodniowego okresu leczenia walsartan spowodował zmniejszenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w sposób zależny od dawki. Podsumowując, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych, odpowiednio o 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie zrandomizowano do grupy kontynuującej leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy placebo. U pacjentów kontynuujących leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najniższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najniższe skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Podsumowując, walsartan konsekwentnie wywierał zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe we wszystkich podgrupach zróżnicowanych demograficznie.

W drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do poniżej 18 lat, osoby spełniające kryteria włączenia zrandomizowano do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała pomiędzy ≥ 18 kg a <35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od ≥ 35 kg do <80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała 80 kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. U pacjentów leczonych walsartanem zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne do działania uzyskanego u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartości $p < 0,0001$ w badaniu równoważności).

Podobne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim otwartym badaniu klinicznym z udziałem 150 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 . percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywało walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w tym badaniu 41 pacjentów otrzymywało jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Dawkowanie u pacjentów było w oparciu o ich kategorie wagowe dla dawek początkowych i podtrzymujących. Pacjenci o masie ciała >18 do <35 kg, ≥ 35 do <80 kg i ≥ 80 do <160 kg otrzymali 40 mg, 80 mg i 160 mg, a dawki dostosowano do odpowiednio 80 mg, 160 mg i 320 mg po tygodniu. Jedna połowa zakwalifikowanych pacjentów (50,0%, $n=75$) miała przewlekłą chorobę nerek u 29,3% (44) pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) lub w stopniu 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi wynosiło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wyjściowa wartość 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (wyjściowa wartość 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (wyjściowa wartość 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą kontrolę BP (zarówno skurczową, jak i rozkurczową wartość BP <95 . percentyla) był nieco wyższy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) w porównaniu z grupą nie-CKD (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem 291 pacjentów w wieku od 1 roku do 5 lat. Do badań tych nie włączono dzieci w wieku poniżej 1 roku. W pierwszym badaniu z udziałem 90 pacjentów nie wykazano odpowiedzi na podaną dawkę leku, ale w drugim z udziałem 75 pacjentów wyższe dawki walsartanu prowadziły do większego obniżenia ciśnienia tętniczego. Trzecie badanie było 6-tygodniowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny odpowiedzi na dawkę walsartanu u 126 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 roku do 5 lat, z PChN lub bez PChN, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej 0,25 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. badanego leku. W punkcie końcowym spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. wynosił odpowiednio 8,5/6,8 mmHg i 4,1/0,3 mmHg; ($p=0,0157/p<0,0001$). Również w podgrupie z PChN zaobserwowano spadek średniego skurczowego ciśnienia krwi/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi podczas leczenia walsartanem w dawce 4,0 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. (odpowiednio 9,2/6,5 mmHg i 1,2/+1,3 mmHg).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań walsartanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23% i 39%, odpowiednio po podaniu tabletek i roztworu. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.

Jedzenie obniża ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin od podania dawki stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w obu przypadkach: po jedzeniu i na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC jednak nie towarzyszy znacząca klinicznie redukcja działania terapeutycznego, toteż walsartan może być podawany z jedzeniem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 17 l po podaniu dożylnym, co wskazuje, że walsartan nie ulega dużej dystrybucji do tkanek. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm:

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

Eliminacja:

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, że ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osocznego, ogólnoustrojowa ekspozycja na walsartan nie ma związku z czynnością nerek. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, toteż walsartan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie można go usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłoniętej dawki wydalone jest z żółcią, głównie w niezmienionej formie. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. Podwojenie ekspozycji (AUC) na walsartan obserwowano u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem niewydolności wątroby. Nie prowadzono badań z walsartanem u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 26 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedyncze dawki zawiesiny walsartanu (średnio 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalna dawka 80 mg), klirens (l/h/kg) walsartanu był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu obserwowanego u dorosłych pacjentów otrzymujących walsartan w tej samej postaci (patrz informacje na temat wchłaniania, które przedstawiono w punkcie 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny <30 ml/min oraz tych, u których stosowana jest dializoterapia, dlatego w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania walsartanu. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny >30 ml/min. Należy uważnie kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, oparte o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego ryzyka dla ludzi.

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla matki (600 mg/kg mc./dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziło do zmniejszenia przeżycia potomstwa, zmniejszenia przyrostu wagi oraz opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwarcie przewodu słuchowego) (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) spowodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 i 600 mg/kg mc./dobę) są około 6 i 8 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o wadze 60 kg).

U małych szerokonosych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.

Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano w obu gatunkach. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu,

który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małych szerokokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma związku.

Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie walsartanu w dawce 1 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki u pacjentów pediatrycznych wynoszącej 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się w wyniku leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a niekiedy może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu z walsartanem na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki maksymalnie do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia walsartanem na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia człowieka. Z tego względu nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane przedkliniczne nie budzą zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania walsartanu u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Kroscarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16739 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.01.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.05.2021 r.

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPLATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z:

Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.

Cena detaliczna dla Valsacor 80 mg 28 tabletek wynosi: 13,46 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Valsacor 80 mg 28 tabletek wynosi: 7,15 zł. Cena detaliczna dla Valsacor 80 mg 60 tabletek wynosi: 27,79 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Valsacor 80 mg 60 tabletek wynosi: 14,27 zł. Cena detaliczna dla Valsacoru 80 mg 90 tabletek wynosi: 39,84 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Valsacor 80 mg 90 tabletek wynosi: 19,57 zł.

Cena detaliczna dla Valsacor 160 mg 28 tabletek wynosi: 26,03 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Valsacor 160 mg 28 tabletek wynosi: 13,42 zł. Cena detaliczna dla Valsacor 160 mg 60 tabletek wynosi: 53,59 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Valsacor 160 mg 60 tabletek wynosi: 26,56 zł. Cena detaliczna dla Valsacoru 160 mg 90 tabletek wynosi: 76,97 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Valsacor 160 mg 90 tabletek wynosi: 36,43 zł.

Cena detaliczna dla Valsacor 320 mg 28 tabletek wynosi: 50,16 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Valsacor 320 mg 28 tabletek wynosi: 24,93 zł.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Valsacor, 80 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg walsartanu (*valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 16,27 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Produkt złożony Co-Valsacor jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana raz na dobę.

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na produkt leczniczy Co-Valsacor; jeśli kontrola ciśnienia tętniczego nie jest wystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.

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

Sposób podawania

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt leczniczy Co-Valsacor jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazydu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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 w 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 ze znacznym 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 produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem 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 ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak 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 jedynej czynnej nerki, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania 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 wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa 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). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Co-Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Co-Valsacor tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

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, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez znanych 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

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptora angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, zazwyczaj występujące w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie początkowe polega na jak najszybszymprzerwaniu stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy szybko rozważyć leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania

układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Z powodu braku doświadczeń z jednoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, nie zaleca się takiego skojarzenia. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Produkt złożony zawierający walsartan i hydrochlorotiazyd może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze 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 na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji leków 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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

Z powodu ryzyka wystąpienia hipokaliemii hydrochlorotiazyd należy podawać ostrożnie z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, w szczególności z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydy jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

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

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwwcholinergiczne i inne leki wpływające na motorykę przewodu pokarmowego

Leki przeciwwcholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych, prawdopodobnie w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka. Natomiast leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Żywyce jonowymienne

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do niewystarczającego działania tiazydowych leków moczopędnych. Jednakże, zastosowanie dawki hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy potencjalnie może zminimalizować interakcje.

Leki cytotoksyczne

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań typu dny moczanowej.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które także mają działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności współczulnej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylo dopą i hydrochlorotiazidem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem, pacjenta należy odpowiednio nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 ludzki płód (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.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu 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 żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valascor w czasie karmienia piersią. Zalecane jest inne leczenie, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazynu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i wynikach badań diagnostycznych, występujące częściej w przypadku skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazynem niż w grupie z placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazynem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników stosowanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą definicją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazynu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często	Odwodnienie
----------------	-------------

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko	Zawroty głowy
---------------	---------------

Niezbyt często	Parestezja
----------------	------------

Nieznana	Omdlenie
----------	----------

Zaburzenia oka

Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
----------------	---------------------

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Szum uszny
----------------	------------

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często	Niedociśnienie
----------------	----------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Kaszel
----------------	--------

Nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
----------	---------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko	Biegunka
---------------	----------

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego mogą również występować w przypadku stosowania skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból 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 hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd przez wiele lat był powszechnie stosowany, często w dawkach większych niż zawarte w produkcie leczniczym Co-Valsacor. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Bardzo rzadko

Nieznana

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Zaburzenia psychiczne

Rzadko

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Zaburzenia oka

Rzadko

Nieznana

Zaburzenia serca

Rzadko

Zaburzenia naczyń

Często

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Nieznana

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Małopłytkowość, czasami z plamicą

Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego

Niedokrwistość aplastyczna

Reakcje nadwrażliwości

Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)

Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia

Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy

Zasadowica hipochloremiczna

Depresja, zaburzenia snu

Ból głowy, zawroty głowy, parestezja

Zaburzenia widzenia

Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

Zaburzenia rytmu serca

Niedociśnienie ortostatyczne

Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty

Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka

Zapalenie trzustki

Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka

Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Pokrzywka i inne postacie wysypki

Nadwrażliwość na światło

Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skórny, ponowne uczynnienie tocznia rumieniowatego skórno

Rumień wielopostaciowy

Nieznana

Gorączka, osłabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana

Kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Impotencja

¹Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

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 hydrochlorotiazydu mogą pojawić się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i kurcze 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 hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA03

Walsartan+hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na

walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg + 12,5 mg (60%), w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (27%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 80 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (9,8/8,2 mmHg), w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg + 12,5 mg (51%), w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 80 mg + 12,5 mg (16,5/11,8 mmHg), w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg), jak również z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) i z walsartanem w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg + 12,5 mg (64%), w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazydem (41%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione oszczędzającym potas działaniem walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem 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), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągnięte jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazdem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z 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 (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), prawidłowym 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 obniżenia ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg), 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 losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano 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 nastąpiło znaczne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znaczne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze

występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. 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^- , co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 62 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone 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 jest w dużym stopniu dystrybuowany do tkanek. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki wydalone 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.

Wydalanie

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), przede wszystkim 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). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

Wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym w końcowej fazie eliminacji 6-15 godzin. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości kinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernym przesączaniu i czynnym wydalanu do kanalików nerkowych.

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 u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (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 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 skojarzenia 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 skojarzenie 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. Skojarzenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią kanalikową, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu w przypadku stosowania dawki 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związanego ze zmienioną hemodynamiką nerek. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 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 MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznych właściwości dużych dawek walsartanu (blokada hamowania uwalniania reniny zależnego od angiotensyny II oraz pobudzenie komórek wytwarzających reninę) i również odnosi się do inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia 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 teratogennego; 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)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

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, w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 tabletek powlekanych
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16075 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

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 hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 44,41 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Czerwonobrazowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Produkt złożony Co-Valsacor jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.

4.3 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazylem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na produkt leczniczy Co-Valsacor; jeśli kontrola ciśnienia tętniczego nie jest wystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.

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

Sposób podawania

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazylu, produkt leczniczy Co-Valsacor jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazylu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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 hydrochlorotiazylem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazylem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazidy, 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 ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek diuretyków, w rzadkich przypadkach, po rozpoczęciu leczenia walsartanem i hydrochlorotiazylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem 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 ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazylem pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego też nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazidu 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

jedynej czynnej nerki, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania 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 wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa 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). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Co-Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Co-Valsacor tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

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, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyrażna 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

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, zazwyczaj występujące w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przerwaniu stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy szybko rozważyć leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Z powodu braku doświadczeń z jednoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, nie zaleca się takiego skojarzenia. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Produkt złożony zawierający walsartan i hydrochlorotiazyd może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze 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 na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny,

cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

Brak interakcji

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyl i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

Z powodu ryzyka wystąpienia hipokaliemii hydrochlorotiazyl należy podawać ostrożnie z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, w szczególności z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydy jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

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

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

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwcholinergiczne i inne leki wpływające na motorykę przewodu pokarmowego

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych, prawdopodobnie w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka. Natomiast leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Żywyce jonowymienne

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do niewystarczającego działania tiazydowych leków moczopędnych. Jednakże, zastosowanie dawki hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy potencjalnie może zminimalizować interakcje.

Leki cytotoksyczne

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamid, metotreksat) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań typu dny moczanowej.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które także mają działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności współczulnej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylo dopą i hydrochlorotiazydem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem, pacjenta należy odpowiednio nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogenego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 ludzki płód (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. Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu 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 żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valascor w czasie karmienia piersią. Zalecane jest inne leczenie, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.9 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i wynikach badań diagnostycznych, występujące częściej w przypadku skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem niż w grupie z placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników stosowanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą definicją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Odwodnienie

Bardzo rzadko

Zawroty głowy

Omdlenie

Zaburzenia uc

Niezbyt często

Niedociśnienie

Nieznana

Kaszel
Niekor

Discussion

Zaburzenia III

Dział 1

Bol stawow

Nieznana

Zaburzenia czynności nerek

Zmęczenie

Nieznana

zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy,
hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu
mocznikowego we krwi, neutropenia

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego mogą również występować w przypadku stosowania skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, nawet, jeśli nie obserwowano ich w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość

80

Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból 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 hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd przez wiele lat był powszechnie stosowany, często w dawkach większych niż zawarte w produkcie leczniczym Co-Valsacor. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ¹
----------	--

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
---------------	------------------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna

Zaburzenia psychiczne

Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
--------	--------------------------

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja
--------	--------------------------------------

Zaburzenia oka

Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

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

Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka

Bardzo rzadko

Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana

Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Pokrzywka i inne postacie wysypki

Rzadko

Nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko

Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające tocznię rumieniowatą skóry, ponowne uczynnienie tocznia rumieniowatego skórno-
Rumień wielopostaciowy

Nieznana

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana

Gorączka, osłabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana

Kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Impotencja

¹Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 hydrochlorotiazydu mogą pojawić się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i kurcze 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 hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA03

Walsartan+hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie krwi <140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) na walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg + 12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnice w obniżeniu ciśnienia tętniczego między dawkami 160 mg + 25 mg i 160 mg + 12,5 mg również były istotne statystycznie. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na zastosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 25 mg (68%) i 160 mg + 12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematm czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160 mg + 25 mg (22,5/15,3 mmHg), w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiednią monoterapią, tj. monoterapią hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 25 mg (81%) i walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 12,5 mg (76%) w

porównaniu z placebo (29%) i monoterapią hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione oszczędzającym potas działaniem walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem 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), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągnięte jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z 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 (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), prawidłowym 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 obniżenia

ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg), 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 losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano 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 nastąpiło znaczne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znaczne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. 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^- , co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 62 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC

rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan o około 40% i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8 godzin 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 jest w dużym stopniu dystrybuowany do tkanek. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki wydalone 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), przede wszystkim 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). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

Wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym w końcowej fazie eliminacji 6-15 godzin. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazidu nie powoduje zmian jego właściwości kinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernym przesączaniu i czynnym wydalaniu do kanalików nerkowych.

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 hydrochlorotiazidu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazidu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazidu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (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 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazidu 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 skojarzenie w badaniach toksyczności przewlekłej najprawdopodobniej spowodowane były przez walsartan. Narzędem docelowym w badaniach toksykologicznych były nerki, na które wpływ był bardziej zaznaczony u małp szerokonosych niż u szczurów. Skojarzenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią kanalikową, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu w przypadku stosowania dawki 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związanego ze zmienioną hemodynamiką nerek. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 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 MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznych właściwości dużych dawek walsartanu (blokada hamowania uwalniania reniny zależnego od angiotensyny II oraz pobudzenie komórek wytwarzających reninę) i również odnosi się do inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia 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

5 lat

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.

6.6 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 tabletek powlekanych
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16076 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Valsacor, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 32,54 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnobrazowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Produkt złożony Co-Valsacor jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.4 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana raz na dobę.

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na produkt leczniczy Co-Valsacor; jeśli kontrola ciśnienia tętniczego nie jest wystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.

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

Sposób podawania

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt leczniczy Co-Valsacor jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazydu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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 ze znacznym 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 produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem 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 ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak 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 hydrochlorotiazidu 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 jedynej czynnej nerki, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania 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 wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa 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). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Co-Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Co-Valsacor tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układu

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, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyrażna 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

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, zazwyczaj występujące w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra ostra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej

utruty wzroku. Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przeraniu stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy szybko rozważyć leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Z powodu braku doświadczeń z jednoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, nie zaleca się takiego skojarzenia. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Produkt złożony zawierający walsartan i hydrochlorotiazyd może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze 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 na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji leków 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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

Z powodu ryzyka wystąpienia hipokaliemii hydrochlorotiazyd należy podawać ostrożnie z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, w szczególności z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydy jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurinol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurinol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne leki wpływające na motorykę przewodu pokarmowego

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych, prawdopodobnie w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka. Natomiast leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Żywyce jonowymienne

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do niewystarczającego działania tiazydowych leków moczopędnych. Jednakże, zastosowanie dawki hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy potencjalnie może zminimalizować interakcje.

Leki cytotoksyczne

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamid, metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykემii i wystąpienia powikłań typu dny moczanowej.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które także mają działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności współczulnej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylo dopą i hydrochlorotiazydem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem, pacjenta należy odpowiednio nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 ludzki płód (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. Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu 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 żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valascor w czasie karmienia piersią. Zalecane jest inne leczenie, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.10 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i wynikach badań diagnostycznych, występujące częściej w przypadku skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem niż w grupie z placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników stosowanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą definicją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często	Odwodnienie
----------------	-------------

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezja
Nieznana	Omdlenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
----------------	---------------------

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Szum uszny
----------------	------------

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często	Niedociśnienie
----------------	----------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Kaszel
Nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko	Biegunka
---------------	----------

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
----------	----------------------------

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania

Niezbyt często	Zmęczenie
----------------	-----------

Badania diagnostyczne

Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu moczowego we krwi, neutropenia
----------	--

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego mogą również występować w przypadku stosowania skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazidu, 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	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
----------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
----------	--

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia
----------	---

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
----------------	--

Zaburzenia naczyń

Nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
----------	-------------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często	Ból 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 hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd przez wiele lat był powszechnie stosowany, często w dawkach większych niż zawarte w produkcie leczniczym Co-Valsacor. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ¹
----------	--

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
---------------	------------------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna

Zaburzenia psychiczne

Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
--------	--------------------------

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja
--------	--------------------------------------

Zaburzenia oka

Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

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	Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką
--------	--

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana

Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Pokrzywka i inne postacie wysypki

Rzadko

Nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko

Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczень rumieniowaty skórny, ponowne uczynienie tocznia rumieniowatego skórno
Rumień wielopostaciowy

Nieznana

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana

Gorączka, osłabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana

Kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Impotencja

¹Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 hydrochlorotiazydu mogą pojawić się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i kurcze 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 hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA03

Walsartan+hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie krwi <140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) na walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg + 12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnice w obniżeniu ciśnienia tętniczego między dawkami 160 mg + 25 mg i 160 mg + 12,5 mg również były istotne statystycznie. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na zastosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 25 mg (68%) i 160 mg + 12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione oszczędzającym potas działaniem walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem 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), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiąganą jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazdem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z 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 (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), prawidłowym 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 obniżenia ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = $150/88$ mmHg), 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 losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano 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 nastąpiło znaczne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znaczne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. 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^- , co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 62 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan+hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazydu zmniejsza się o około 30%, gdy jest on podawany jednocześnie z walsartanem. Właściwości farmakokinetyczne walsartanu nie są istotnie zmienione podczas podawania z hydrochlorotiazydem. Interakcja ta nie ma wpływu na skojarzone stosowanie

walsartanu i hydrochlorotiazydu, ponieważ kontrolowane badania kliniczne wykazały wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe, większe niż działanie uzyskiwane przez oddzielne podanie walsartanu, hydrochlorotiazydu lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone 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 jest w dużym stopniu dystrybuowany do tkanek. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki wydalone 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), przede wszystkim 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). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

Wydalenie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym w końcowej fazie eliminacji 6-15 godzin. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości kinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernym przesączaniu i czynnym wydalaniu do kanalików nerkowych.

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 u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (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 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 skojarzenia 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 skojarzenie 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. Skojarzenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią kanalikową, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu w przypadku stosowania dawki 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związanego ze zmienioną hemodynamiką nerek. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 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 MRHD

walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małą szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznych właściwości dużych dawek walsartanu (blokada hamowania uwalniania reniny zależnego od angiotensyny II oraz pobudzenie komórek wytwarzających reninę) i również odnosi się do inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia 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 teratogennego; 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)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

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.

6.7 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16077 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Valsacor, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 100,70 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Produkt złożony Co-Valsacor jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.5 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na produkt leczniczy Co-Valsacor; jeśli kontrola ciśnienia tętniczego nie jest wystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.

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

Sposób podawania

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt leczniczy Co-Valsacor jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazydu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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 ze znacznym 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 produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem 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 ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak 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 jedynej czynnej nerki, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania 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 wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa 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). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Co-Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Co-Valsacor tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia 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, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyrażna 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

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, zazwyczaj występujące w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przerwaniu stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy szybko rozważyć leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Z powodu braku doświadczeń z jednoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, nie zaleca się takiego skojarzenia. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Produkt złożony zawierający walsartan i hydrochlorotiazyd może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze 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 na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji leków 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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

Z powodu ryzyka wystąpienia hipokaliemii hydrochlorotiazyd należy podawać ostrożnie z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, w szczególności z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpstrychotycznymi.

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydy jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwwcholinergiczne i inne leki wpływające na motorykę przewodu pokarmowego

Leki przeciwwcholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych, prawdopodobnie w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka. Natomiast leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Żywyce jonowymienne

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do niewystarczającego działania tiazydowych leków moczopędnych. Jednakże, zastosowanie dawki hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy potencjalnie może zminimalizować interakcje.

Leki cytotoksyczne

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamid, metotreksat) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zmiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań typu dny moczanowej.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które także mają działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności współczulnej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednio działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylo dopą i hydrochlorotiazydem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem, pacjenta należy odpowiednio nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 ludzki płód (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.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu 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 żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valascor w czasie karmienia piersią. Zalecane jest inne leczenie, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.11 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i wynikach badań diagnostycznych, występujące częściej w przypadku skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem niż w grupie z placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników stosowanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą definicją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często	Odwodnienie
----------------	-------------

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko	Zawroty głowy
---------------	---------------

Niezbyt często	Parestezja
----------------	------------

Nieznana	Omdlenie
----------	----------

Zaburzenia oka

Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
----------------	---------------------

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Szum uszny
----------------	------------

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często	Niedociśnienie
----------------	----------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Kaszel
----------------	--------

Nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
----------	---------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko	Biegunka
---------------	----------

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
----------	----------------------------

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania

Niezbyt często	Zmęczenie
----------------	-----------

Badania diagnostyczne

Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia
----------	---

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego mogą również występować w przypadku stosowania skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
----------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
----------	--

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia
----------	---

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
----------------	--

Zaburzenia naczyń

Nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
----------	-------------------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często	Ból 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 hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd przez wiele lat był powszechnie stosowany, często w dawkach większych niż zawarte w produkcie leczniczym Co-Valsacor. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Nieznana

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Bardzo rzadko

Nieznana

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Zaburzenia psychiczne

Rzadko

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Zaburzenia oka

Rzadko

Nieznana

Zaburzenia serca

Rzadko

Zaburzenia naczyń

Często

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnocomórkowy i rak kolczystocomórkowy skóry)¹

Małopłytkowość, czasami z plamicą

Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego

Niedokrwistość aplastyczna

Reakcje nadwrażliwości

Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)

Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia

Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy

Zasadowica hipochloremiczna

Depresja, zaburzenia snu

Ból głowy, zawroty głowy, parestezja

Zaburzenia widzenia

Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

Zaburzenia rytmu serca

Niedociśnienie ortostatyczne

Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty

Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka

Zapalenie trzustki

Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką

Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Pokrzywka i inne postacie wysypki

Nadwrażliwość na światło

Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczень rumieniowaty

skórny, ponowne uczynnienie tocznia
rumieniowatego skórno

Nieznana

Rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana

Gorączka, osłabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana

Kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Impotencja

¹Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 hydrochlorotiazidu mogą pojawić się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i kurcze 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 hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA03

Walsartan+hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 25 mg (15,4/10,4 mmHg) lub walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Statystycznie znaczącą różnicę w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano również pomiędzy dawkami 320 mg/25 mg i 320 mg/12,5 mg. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/25 mg (75%) lub walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem 320 mg (53%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) lub walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg), jak również odpowiednimi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (rozkurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/25 mg (85%) i walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione oszczędzającym potas działaniem walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem 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), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych

inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągnięte jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazylem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z 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 (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), prawidłowym 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 obniżenia ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg), 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 losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano 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 nastąpiło znaczne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znaczne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. 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^- , co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan o około 40% i maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) o około 50%, chociaż od około 8 godzin 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 jest w dużym stopniu dystrybuowany do tkanek. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki wydalone 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.

Wydalanie

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), przede wszystkim 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). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

Wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym w końcowej fazie eliminacji 6-15 godzin. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości kinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernym przesączaniu i czynnym wydalanu do kanalików nerkowych.

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 u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i

pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (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 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 skojarzenia 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 skojarzenie 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. Skojarzenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią kanalikową, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu w przypadku stosowania dawki 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związanego ze zmienioną hemodynamiką nerek. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 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 MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznych właściwości dużych dawek walsartanu (blokada hamowania uwalniania reniny zależnego od angiotensyny II oraz pobudzenie

komórek wytwarzających reninę) i również odnosi się do inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia 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 teratogennego; 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

5 lat

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.

6.8 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 lub 280x1 tabletek powlekanych
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17899 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Valsacor, 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 88,83 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnożółte, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Produkt złożony Co-Valsacor jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.6 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na produkt leczniczy Co-Valsacor; jeśli kontrola ciśnienia tętniczego nie jest wystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.

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

Jeśli po 8 tygodniach stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor w dawce 320 mg + 25 mg nie wystąpi istotne działanie lecznicze, należy rozważyć podanie dodatkowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Sposób podawania

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt leczniczy Co-Valsacor jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazydu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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 hipomagnezarii. 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 ze znacznym 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 produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem 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 ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak 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 jedynej czynnej nerki, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania 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 wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa 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). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Co-Valsacor u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Co-Valsacor tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

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, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyrażna 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

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola

widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, zazwyczaj występujące w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przerwaniu stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy niezwłocznie rozważyć leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Z powodu braku doświadczeń z jednoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, nie zaleca się takiego skojarzenia. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Produkt złożony zawierający walsartan i hydrochlorotiazyd może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze 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 na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji leków 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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

Z powodu ryzyka wystąpienia hipokaliemii hydrochlorotiazyd należy podawać ostrożnie z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, w szczególności z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpśychotycznymi.

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy

Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdępresyjnych, leków przeciwpśychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydy jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne leki wpływające na motorykę przewodu pokarmowego

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych, prawdopodobnie w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka. Natomiast leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Żywyce jonowymienne

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do niewystarczającego działania tiazydowych leków moczopędnych. Jednakże, zastosowanie dawki hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy potencjalnie może zminimalizować interakcje.

Leki cytotoksyczne

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamid, metotreksat) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań typu dny moczanowej.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które także mają działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności współczulnej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylo dopą i hydrochlorotiazydem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem, pacjenta należy odpowiednio nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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 punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, 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 ludzki płód (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.

Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu 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 żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Valascor w czasie karmienia piersią. Zalecane jest inne leczenie, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.12 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i wynikach badań diagnostycznych, występujące częściej w przypadku skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem niż w grupie z placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników stosowanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą definicją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu

Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia
----------	---

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego mogą również występować w przypadku stosowania skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, nawet, jeśli nie obserwowano ich w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu.

Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
----------	--

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana

Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyst często

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia naczyń

Nieznana

Zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyst często

Ból 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 hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd przez wiele lat był powszechnie stosowany, często w dawkach większych niż zawarte w produkcie leczniczym Co-Valsacor. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Nieznana

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)¹**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Rzadko

Małopłytkowość, czasami z plamicą

Bardzo rzadko

Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego

Nieznana

Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często

Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)

Często

Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia

Rzadko

Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy

Bardzo rzadko

Zasadowica hipochloremiczna

Zaburzenia psychiczne

Rzadko

Depresja, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Ból głowy, zawroty głowy, parestezja

Zaburzenia oka

Rzadko

Zaburzenia widzenia

Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
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	Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skórny, ponowne uczynnienie toczenia rumieniowatego skórno
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

¹Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 hydrochlorotiazydu mogą pojawić się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i kurcze 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 hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA03

Walsartan+hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 25 mg (15,4/10,4 mmHg) lub walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Statystycznie znaczącą różnicę w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano również pomiędzy dawkami 320 mg/25 mg i 320 mg/12,5 mg. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/25 mg (75%) lub walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem 320 mg (53%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) lub walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg), jak również odpowiednimi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (rozkurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/25 mg (85%) i walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione oszczędzającym potas działaniem walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem 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), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągnięte jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z 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 (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), prawidłowym 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 obniżenia

ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg), 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 losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano 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 nastąpiło znaczne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znaczne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. 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^- , co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629

osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Walsartan

Wełńanie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan o około 40% i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8 godzin 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 jest w dużym stopniu dystrybuowany do tkanek. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

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.

Wydalanie

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), przede wszystkim 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

Wełńanie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie ($t_{\max}$ około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

Wydalanie

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym w końcowej fazie eliminacji 6-15 godzin. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości kinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernym przesączaniu i czynnym wydalaniu do kanalików nerkowych.

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 u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (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 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 skojarzenia 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 skojarzenie 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. Skojarzenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią kanalikową, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu w przypadku stosowania dawki 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związanego ze zmienioną hemodynamiką nerek. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 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 MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznych właściwości dużych dawek walsartanu (blokada hamowania uwalniania reniny zależnego od angiotensyny II oraz pobudzenie komórek wytwarzających reninę) i również odnosi się do inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia 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 teratogennego; 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 żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

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.

6.9 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 lub 280x1 tabletek powlekanych
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17900 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPLATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z:

Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.

Cena detaliczna dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 12,66 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 6,35 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 24,38 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 11,77 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 41,33 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 19,25 zł.

Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 26,03 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 13,42 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 46,89 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 21,66 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 79,76 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 35,61 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160+25 mg 28 tabletek wynosi: 26,03 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 28 tabletek wynosi: 13,42 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 56 tabletek wynosi: 46,89 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 56 tabletek wynosi: 21,66 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 98 tabletek wynosi: 79,76 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 98 tabletek wynosi: 35,61 zł.

Cena detaliczna dla Co-Valsacor 320+12,5 mg 28 tabletek wynosi: 50,16 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 320 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 24,93 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 320 + 25 mg 28 tabletek wynosi: 50,16 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 320 + 25 mg 28 tabletek wynosi: 24,93 zł.