

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VALTAP HCT, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

VALTAP HCT, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Valtap HCT, 160 mg + 12,5 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Valtap HCT, 160 mg + 25 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Valtap HCT, 160 mg + 12,5 mg:

sorbitol.....18,50 mg

laktoza jednowodna.....0,89 mg

Valtap HCT, 160 mg + 25 mg:

sorbitol.....18,50 mg

laktoza jednowodna.....0,94 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Valtap HCT, 160 mg + 12,5 mg: Czerwone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

Valtap HCT, 160 mg + 25 mg: Brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony Valtap HCT jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Valtap HCT to jedna tabletka powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych substancji, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej określona dla każdego składnika indywidualnie.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na podawanie produktu Valtap HCT, a jeśli ciśnienie tętnicze pozostaje niekontrolowane, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie

dawki każdego ze składników do uzyskania dawki maksymalnej 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni. U większości pacjentów maksymalne stężenie osiągnięte jest w ciągu 4 tygodni. Jednak, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego – GFR ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość w produkcie hydrochlorotiazydu, Valtap HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem. (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, przebiegającymi bez cholestazy, dawka walsartanu nie może być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazydu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zawartość w produkcie walsartanu, Valtap HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub marskością żółciową wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Valtap HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Valtap HCT może być stosowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku; produkt należy popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub inne leki będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz 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 Valtap HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, substytutami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna, itp.). Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Hydrochlorotiazyd

Opisywano przypadki hipokaliemii podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia. Może to być przyczyną hiperkalcemii.

U wszystkich pacjentów przyjmujących leki moczopędne należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) pacjenci odwodnieni

Należy obserwować pacjentów przyjmujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, aby nie przeoczyć objawów klinicznych wskazujących na zaburzenia równowagi wodno - elektrolitowej.

W rzadkich przypadkach, na początku leczenia walsartanem z hydrochlorotiazydem u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Valtap HCT należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami 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 konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Stosowanie skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone.

Dlatego nie można wykluczyć, że również stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem może być związane z zaburzeniami czynności nerek z powodu hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nie należy stosować produktu Valtap HCT u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu Valtap HCT nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, bądź zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną czynną nerkę, ponieważ stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy może być zwiększone u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

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

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących Valtap HCT zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Stan po przeszczepieniu nerki

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa stosowania walsartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Valtap HCT należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2). Tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż niewielkie zmiany równowagi wodno - elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

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 Valtap HCT u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy i nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Valtap HCT u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Toczeń rumieniowaty układowy

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

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać dostosowania dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań oceniających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

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 podstawnkomórkowego (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).

Ciąża

W okresie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ogólne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów, u których obserwowano wcześniej objawy nadwrażliwości na inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II.

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i 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 krótkowzrocznością i wtórną ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin lub tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym przerwaniu stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane należy rozważyć pilne leczenie zachowawcze lub chirurgiczne.

Do czynników ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

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.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Valtap HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera sorbitol. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II oraz tiazydami, w tym hydrochlorotiazydem. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, stosowanie skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem prawdopodobnie dodatkowo zwiększa ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Valtap HCT może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych, np. guanetydyny, metyldopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia i bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest pewne i wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g na dobę i niewybiórcze NLPZ

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy leki te podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu Valtap HCT i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego względu zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) za pomocą antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), lub aliskirenu.

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 pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeśli zostanie stwierdzona konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

Wyniki badania metodą *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1/ OATP1B 3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwytu (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub inhibitorów transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększać

narażenie ogólnoustrojowe na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i glibenklamid. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazydem, będącym składnikiem produktu Valtap HCT (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy krwi

Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu mogą nasilać jednocześnie podawane leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne.

W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków ze skojarzeniem walsartanu i hydrochlorotiazydu zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes

Ze względu na większe ryzyko wystąpienia hipokaliemii, hydrochlorotiazyd należy stosować 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.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi

Działanie hiponatremiczne leków moczopędnych mogą nasilać jednocześnie podawane inne leki, takie jak leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych leków należy zachować ostrożność.

Glikozydy naparstnicy

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

Sole wapnia i witamina D

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, 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 prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

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

Należy zachować ostrożność podając metforminę z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie zwiększające stężenie glukozy diazoksydu.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego względu może zająć konieczność dostosowania dawki leków nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazynu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę żołądka

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Natomiast w przypadku leków prokinetycznych, takich jak, np. cyzapryd można oczekiwać zmniejszenia dostępności biologicznej leków moczopędnych z grupy tiazydów.

Amantadyna

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywiec jonowymienne

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazynu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak odpowiednie dawkowanie w czasie hydrochlorotiazynu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazynu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, potencjalnie może zminimalizować interakcję.

Leki cytotoksyczne

Tiazidy, 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)

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe z grupy pochodnych kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych jednocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń krwionośnych) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone metylo dopą i hydrochlorotiazynem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest uważane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Noworodki, których matki stosowały AIIRA, należy ściśle obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży 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

Walsartan

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Valtap HCT podczas karmienia piersią. Preferuje się alternatywne leczenie z lepiej ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem walsartanu/hydrochlorotiazydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i laboratoryjnych występujące częściej podczas stosowania walsartanu z hydrochlorotiazydem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników podanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem/hydrochlorotiazylem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezja
Nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Nieostre 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 stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Informacje dodatkowe o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu każdego ze składników leku mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych ani po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, 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 naczyniowe	
Nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból brzucha
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazydem
Hydrochlorotiazyd jest lekiem często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż podawane w produkcie Valtap HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, w monoterapii, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, niekiedy 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, zwiększenie stężenia 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	Wtórna ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, ostra krótkowzroczność, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	

Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie i obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Uczulenie na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, skórne reakcje o typie toczenia rumieniowatego, uaktywnienie skórnej postaci toczenia rumieniowatego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, na skutek przedawkowania hydrochlorotiazydu mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe związane z zaburzeniami rytmu serca i kurczami mięśni.

Postępowanie

Sposób leczenia zależy od czasu jaki minął od przedawkowania oraz rodzaju i nasilenia objawów; najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy ułożyć pacjenta na plecach i szybko uzupełnić sole i płyny.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy nie jest możliwe z uwagi na silne wiązanie z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd może być usuwany tą drogą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09D A03

Walsartan/hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z aktywną grupą kontrolną z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z aktywną grupą kontrolną z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 160/25 mg a 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W badaniach klinicznych, w których podawano walsartan z hydrochlorotiazydem obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów otrzymujących 25 mg hydrochlorotiazydu niż u pacjentów leczonych 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające

na zmniejszaniu stężenia potasu było osłabione pod wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem na zachorowalność lub śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest obecnie znany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). 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 nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do 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 układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, nazywanej również kininazą II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ($p < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($p < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco nasila działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg na dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg na 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 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) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną, pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach. W badaniu DROP (ang. Diovan Reduction of Proteinuria) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi = 150/88 mmHg), z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki

walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znaczne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku leczenia walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% w przypadku leczenia walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160- 320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne 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

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na^+Cl^- , prawdopodobnie w drodze konkurencji o miejsca Cl^- , wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów; działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a działanie pośrednie to działanie moczopędne, zmniejszające objętość osocza, a w rezultacie zwiększające aktywność reninową osocza, zwiększające wydzielanie aldosteronu, zwiększające wydalanie potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu 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 172 462 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 jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazydu. Wspomniana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe leczenia skojarzonego, większe niż po zastosowaniu każdego ze składników w monoterapii lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Eliminacja

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą (AUC) przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna 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 1,8-krotność kumulacji w osoczu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydany 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 wydane w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydalaniu do kanalików nerkowych.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazidu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek walsartanu/hydrochlorotiazidu nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) wynoszącym 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu/hydrochlorotiazidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) oraz u pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza i nie można go usunąć za pomocą dializy, natomiast hydrochlorotiazyd może być usunięty z ustroju podczas dializy.

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 pola powierzchni pod krzywą (AUC), natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC). Stosowanie hydrochlorotiazidu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, narażenie na walsartan była około dwukrotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroba wątroby nie ma znamienego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazidu.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu walsartanu z hydrochlorotiazidem była oceniana u szczurów i marmozet w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie odkryto żadnych danych wykluczających stosowanie terapeutycznych dawek u ludzi.

Zmiany wywołane stosowaniem produktu złożonego w badaniach toksyczności przewlekłej są najprawdopodobniej spowodowane przez walsartan wchodzący w skład produktu. Narządem docelowym, w którym objawiała się toksyczność były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (nefropatii z naciekami bazofilowymi w kanalikach nerkowych, zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwiększenia objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu od dawki 30 mg/kg mc./dobę walsartanu w skojarzeniu z 9 mg/kg

mc./dobę hydrochlorotiazydu u szczurów oraz 10 + 3 mg/kg mc. na dobę u marmozet), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg walsartanu na dobę w skojarzeniu z 25 mg hydrochlorotiazydu na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

Duże dawki skojarzone walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszały parametry czerwonekrwinkowe (liczbę erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, od dawki 100 + 31 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 30 + 9 mg/kg mc. na dobę u marmozet). Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3,0 i 12-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg walsartanu na dobę w skojarzeniu z 25 mg hydrochlorotiazydu na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc. na dobę).

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem prowadziło również do rozrostu tętniczek doprowadzających w nerkach (dla dawki 600 + 188 mg/kg mc. na dobę u szczurów i od dawki 30 + 9 mg/kg mc. na dobę u marmozet). Dawki te stosowane u marmozet stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg walsartanu na dobę w skojarzeniu z 25 mg hydrochlorotiazydu na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołывanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzaniem komórek wytwarzających reninę) i występują również po podaniu inhibitorów ACE. Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia dla zastosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem nie było badane pod kątem ewentualnego działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, nie wykazując dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dla matki dawki walsartanu (600 mg/kg mc. na dobę) podawane w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc. na dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazydem u szczurów i królików nie stwierdzono dowodów na teratogenne działanie leku, obserwowano jednak działanie toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokryształiczna krzemowana
Sorbitol (E 420)
Magnezu węglan ciężki 90
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K-25
Sodu stearylofumarat
Sodu laurylosiarczan
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Hypromelozę
Talk
Makrogol 6000
Indygotyna (E 132)
Valtap HCT, 160 mg + 12,5 mg: żelaza tlenek czerwony (E 172)
Valtap HCT, 160 mg + 25 mg: żelaza tlenek żółty i brązowy (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC-PE-PVDC/Aluminium lub blister PVC-PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17184

Pozwolenie nr 17185

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpnia 2010 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 9 września 2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2025