

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 29,72 mg laktozy jednowodnej i 0,25 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach 11 x 5,8 mm, ze znakiem „V” po jednej stronie i „H” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony Co-Nortivan o ustalonej dawce jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Co-Nortivan 80 mg + 12,5 mg to jedna tabletka powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu leczniczego. W każdym przypadku, przy dostosowaniu/zwiększaniu dawki poszczególnych składników należy uwzględniać ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych. Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym o ustalonej dawce 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 dobrana dla każdego składnika indywidualnie.

Po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie produktem leczniczym Co-Nortivan, a jeśli ciśnienia tętniczego nie udaje się kontrolować, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników do uzyskania dawki maksymalnej 160 mg + 25 mg produktu Co-Nortivan.

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalny efekt pojawia się w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę przy dostosowaniu dawki.

Sposób podawania

Co-Nortivan może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być przyjmowany z wodą.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Ze względu na składnik produktu leczniczego, hydrochlorotiazyd, Co-Nortivan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego Co-Nortivan jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu Co-Nortivan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne leki będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

Produkt nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednią kontrolę 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. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezdemii. Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia, co może być przyczyną hiperkalcemii.

U wszystkich pacjentów przyjmujących leki moczopędne należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy w odpowiednich odstępach czasu.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjenci otrzymujący tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, powinni być obserwowani pod kątem objawów świadczących o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej. W rzadkich przypadkach, na początku leczenia produktem Co-Nortivan, 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 Co-Nortivan należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi ze stymulacją 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. Zasady stosowania produktu Co-Nortivan u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostały ustalone.

Ponieważ nie można wykluczyć, że również stosowanie produktu Co-Nortivan może być związane z zaburzeniami czynności nerek z uwagi na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron - nie należy stosować produktu Co-Nortivan u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu Co-Nortivan nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, bądź zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną nerkę, ponieważ stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy może być podwyższone u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Co-Nortivan 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, 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 (HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu Co-Nortivan u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Co-Nortivan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia toczenia rumieniowatego układowego (SLE) 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, trójglicerydów 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 podwyższenie 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.

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na 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 (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości na innych antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i astmą.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę (każda tabletką zawiera 29,72 mg laktozy jednowodnej). Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową (każda tabletką zawiera 0,25 mg lecytyny sojowej). Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Leki, których stosowanie jednocześnie z walsartanem i hydrochlorotiazydem nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się tego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Co-Nortivan może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. inhibitorów ACE, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanałów wapniowych).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne, jednak nie wystarczające, by wykluczyć ich stosowanie.

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

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy leki te podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu Co-Nortivan 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

Leki, których stosowanie jednocześnie z walsartanem nie jest zalecane

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

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

Brak interakcji

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji 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 Co-Nortivan (patrz: Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Leki powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. 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 z hydrochlorotiazydem zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Leki te mogą nasilać wpływ hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes

- Klasa Ia leków przeciwartmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid);
- Klasa III leków przeciwartmicznych (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- Niektóre leki przeciwpyschotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- Inne (np. beprydyl, cisapryd, difemanil, erytromycyna dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina dożylnie).

Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, jednocześnie z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane, sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Sole wapnia i witamina D

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić wzrost stężenia wapnia w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych może wpływać na tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

Należy zachować ostrożność podając metforminę, z uwagi na ryzyko 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 diazoksydu, polegające na zwiększeniu stężenia glukozy.

Leki 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. Może zająć konieczność zwiększenia dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwcholinergicznych, najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej.

Amantadyna

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

Żywiec: cholestyramina i kolestypol

Żywiec jonowymienne zaburzą wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

Niedepolaryzujące leki zwiadcujące mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie pochodnych kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań takich jak dna.

Alkohol, leki znieczulające i uspokajające

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Metyldopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów przyjmujących jednocześnie metyldopę i hydrochlorotiazyd.

Karbamazepina

U pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd jednocześnie z karbamazepiną może wystąpić hiponatremia. Pacjentów tych należy zatem poinformować o możliwości wystąpienia hiponatremii, a ich stan powinien być odpowiednio monitorowany.

Środki kontrastowe z zawartością jodu

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potwierdzone 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 jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych, dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na 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 ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywiera toksyczny wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazidu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazidu 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 trombocytopenia.

Laktacja

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących i może hamować laktację. Z tego względu stosowanie produktu Co-Nortivan w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Preferuje się alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem walsartanu HCT na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu 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 po walsartanie z hydrochlorotiazylem niż po placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych ale występujące w związku z podawaniem każdego ze składników osobno,.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, poczynając 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 ($< 1/10\,000$), częstość 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	Parestezje
Częstość nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Częstość nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle mięśni
Bardzo rzadko	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Zaburzenie czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	

Częstość nieznana

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach leku

Działania niepożądane, zgłaszane wcześniej po zastosowaniu każdego ze składników leku osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Co-Nortivan, nawet, jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana

Inne reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana

Zwiększenie stężenia potasu w surowicy

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana

Zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często

Ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana

Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość 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 leczniczym Co-Nortivan. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, w monoterapii, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Małopłytkowość, niekiedy z plamicą

Bardzo rzadko

Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia psychiczne

Rzadko

Depresja, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Ból głowy

Zaburzenia serca

Rzadko

Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe

Często

Niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Niewydolność oddechowa z zapaleniem i obrzękiem płuc

Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym
Zapalenie trzustki

Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką

Pokrzywka i inne postacie wysypki
Uczulenie na światło
Martwicze zapalenie naczyń i toksyczna nekroliza naskórka, skórne reakcje toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego

Impotencja

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 skurczami mięśni.

Leczenie

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

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, a następnie 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: antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, walsartan i leki moczopędne; kod ATC: C09D A03.

Walsartan/hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, poddawaną aktywnemu leczeniu, 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 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (60%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i samym 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, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 80/12,5 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 oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i zarówno hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) jak i walsartanem w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 80/12,5 mg (64%) w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazylem (41%).

W badaniach klinicznych, w których podawano walsartan z hydrochlorotiazylem, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów otrzymujących 25 mg hydrochlorotiazylu niż u pacjentów leczonych 12,5 mg hydrochlorotiazylu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem, działanie hydrochlorotiazylu 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 AT₁ receptora, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować nieblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do 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 receptory dla innych hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza 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 przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne 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 dodatnim wywiadem w kierunku suchego kaszlu w trakcie leczenia inhibitorami ACE, 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 zmniejszenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania którejkolwiek z dawek, maksymalne zmniejszenie ciśnienia tętniczego jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

Nagle 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/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (grupa walsartanu: 58 µg/min; grupa amlodypiny: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem 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 -9,1 µg/min) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9 µg/min) 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 aspekcie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego w grupie leczonej walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% w grupie leczonej 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.

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, odpowiedzialnym za moczopędne działanie tiazydów oraz hamowanie transportu zwrotnego NaCl w dystalnych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu błonowego ko-transportera jonów Na^+ i Cl^- , prawdopodobnie na drodze kompetycyjnego blokowania miejsca wiążącego jony Cl^- , co oddziałuje na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośredni efekt polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a efekt pośredni to zmniejszenie objętości osocza wskutek opisanego działania moczopędnego, co prowadzi ostatecznie do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu, zwiększenia utraty potasu z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. W zależności pomiędzy reniną i aldosteronem pośredniczy angiotensyna II, a więc, podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu samego hydrochlorotiazydu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan/hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazydu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega istotnym 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}) jest zmniejszone 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 znaczące 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 niewielką dystrybucję tkankową walsartanu. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

Biotransformacja

Walsartan nie ulega istotnej biotransformacji, 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.

Wydalenie

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 całkowity 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 dawki doustnej następuje szybko (T_{max} około 2 h) i jest podobne dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu wynosi 60–80% po podaniu doustnym. Zgłaszano zarówno zmniejszenie jak i zwiększenie układowej dostępności hydrochlorotiazydu podawanego z pokarmem, w porównaniu z podaniem go na czczo. Działania te nie były nasilone, a ich znaczenie kliniczne jest minimalne. Zwiększenie średniej wielkości pola powierzchni przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę wiąże się z minimalną kumulacją leku.

Dystrybucja

Kinetykę dystrybucji i eliminacji opisuje zasadniczo dwuwykładnicza funkcja zaniku. 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.

Wydalanie

W przypadku hydrochlorotiazydu ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 6-15 h.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu leczniczego Co-Nortivan nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny mieszczącym się w zakresie 30–70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Co-Nortivan u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) oraz u pacjentów dializowanych. 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.

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych. Zgodnie z tym, czego można się spodziewać wobec związku, który jest usuwany niemal wyłącznie przez nerki, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na walsartan była niemal dwukrotnie większa w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem była oceniana u szczurów i marmozetów w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie uzyskano 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 marmozetów niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (nefropatii i nacieków bazofilowych 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./dobę u marmozetów), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9- i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i

hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. U marmozetów dawki te odpowiadają 0,3- i 1,2-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.)

Duże dawki skojarzone walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszały parametry czerwonych krwinek (liczbę erytrocytów, hemoglobinę, hematokryt; od dawki 100 + 31 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 30 + 9 mg/kg mc./dobę u marmozetów). Dawki stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3,0- i 12-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. U marmozetów dawki te odpowiadają 0,9- i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

U marmozetów obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc./dobę). Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem prowadziło również do przerostu tętniczek doprowadzających w nerkach (przy dawce 600 + 188 mg/kg mc./dobę u szczurów i od dawki 30 + 9 mg/kg mc./dobę u marmozetów). Dawki stosowane u marmozetów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9- i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18- i 73-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakodynamiki dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z następczym pobudzeniem 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 (zdolność do uszkodzania chromosomów) lub rakotwórczego, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie dostarczyły dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki (600 mg/kg mc./dobę), podawane samicom w trakcie ostatnich dni ciąży i w okresie laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielenie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w przeliczeniu na m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/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 znaleziono 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:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa
Powidon K29-K32
Talk
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa
Tlenek żelaza czerwony (E 172)
Tlenek żelaza żółty (E 172)
Tlenek żelaza czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blister: 30 miesięcy
Pojemnik: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik:

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym:
7, 14, 28, 30, 56, 98 i 280 tabletek powlekanych

Pojemnik polietylenowy z wieczkiem z polietylenu:
7, 14, 28, 30, 56, 98 i 280 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5

05-825 Grodzisk Mazowiecki

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

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

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