CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 16,27 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.
Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.
Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.
U większości pacjentów maksymalne działanie obserwuje się w ciągu 4 tygodni. Jednak, niektórzy pacjenci mogą wymagać 4 do 8 tygodni leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas zwiększania dawki.

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Hydrochlorotiazyd
Podczas leczenia diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni
Pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd należy obserwować, czy nie występują u nich kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.

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

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego też nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu możne powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny
Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory
Tak jak w przypadku wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

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

Stan po przeszczepieniu nerki
Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

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

zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

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

Toczeń rumieniowaty układowy
Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne
Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą wpływać na tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenie wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyraźna hiperkalcemia może świadczyć o nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

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

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

Informacje ogólne
Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Produkt leczniczy Co-Valsacor zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ
W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazydu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

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

Niezalecane jednoczesne stosowanie
Diuretyki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu
Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

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

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy
Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.
Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

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

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy
Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

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

Sole wapnia i witamina D
Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.
Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)
Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

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

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

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

Leki cytotoksyczne

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)
Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

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

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

Metylodopa
Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylodopą i hydrochlorotiazydem.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

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

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).
W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezja
Nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel

Nieznana	Niekardiogenny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

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

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skórny, ponowne uczynnienie tocznia rumieniowatego skórnego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

[1]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

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie
Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie uzupełnić elektrolity i płyny.
Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Walsartan+hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg + 12,5 mg (60%), w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (27%).

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

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 80 mg + 12,5 mg (16,5/11,8 mmHg), w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg), jak również z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) i z walsartanem w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg + 12,5 mg (64%), w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazydem (41%).
W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione oszczędzającym potas działaniem walsartanu.

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

Walsartan
Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT_1 przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT_2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby

podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco (P < 0,05) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE (P < 0,05).
Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągane jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (UAE) po podaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym i z zachowaną czynnością nerek (kreatynina we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się (p < 0,001) o 42% (–24,2 µg/min; 95% przedział ufności: –40,4 do –19,1%) po podaniu walsartanu i w przybliżeniu o 3% (–1,7 µg/min; 95% przedział ufności: –5,6 do 14,9%) po podaniu amlodypiny, mimo podobnego obniżenia ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze =150/88 mmHg), cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20–700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu dla zredukowania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi 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 Nefropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Hydrochlorotiazyd
Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydów polega na hamowaniu symportu Na^+Cl^-, być może przez współzawodnictwo o miejsce dla jonu Cl^-, co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka ≥50 000 mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Walsartan

Wchłanianie
Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan o około 40% i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8 godziny po podaniu, stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie przyjmującej produkt leczniczy z posiłkiem i w grupie przyjmującej go na czczo. Zmniejszeniu AUC nie

towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego i dlatego walsartan można podawać zarówno z posiłkiem, jak i bez.

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

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

Wydalanie
Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany głównie z kałem (około 83% dawki) i moczem (około 13% dawki), przede wszystkim w postaci niezmienionej. Po dożylnym podaniu, osoczowy klirens walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie
Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.
Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

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

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

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) do umiarkowanych (n = 5) zaburzeniach czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężania hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

U małp szerokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (podczas stosowania dawki 30 + 9 mg/kg/dobę). Skojarzenie to doprowadziło również do hiperplazji tętniczek doprowadzających w nerkach (podczas stosowania dawki 600 + 188 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto

doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, ponieważ brak dowodów świadczących o interakcji między tymi substancjami czynnymi. Przeprowadzono jednak takie badania oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, i nie wykazały one działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (wady rozwojowe małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg). Podobne wyniki uzyskano podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików. W badaniach nad rozwojem embrionalnym/płodowym (Segment II) podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego; zaobserwowano jednak toksyczne działanie na płód połączone z toksycznym działaniem na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 44,41 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Czerwonobrązowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

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

4.3 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.
Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.
Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.
U większości pacjentów maksymalne działanie obserwuje się w ciągu 4 tygodni. Jednak, niektórzy pacjenci mogą wymagać 4 do 8 tygodni leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas zwiększania dawki.
Sposób podawania
Produkt leczniczy Co-Valsacor można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy popić wodą.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Hydrochlorotiazyd
Podczas leczenia diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.
W przypadku każdego pacjenta leczonego diuretykami należy, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni
Pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd należy obserwować, czy nie występują u nich kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.

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

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego też nie można

wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu możne powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny
Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory
Tak jak w przypadku wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

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

Stan po przeszczepieniu nerki
Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy produkt leczniczy Co-Valsacor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

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

Toczeń rumieniowaty układowy
Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne
Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą wpływać na tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenie wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyraźna hiperkalcemia może świadczyć o nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

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

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

Informacje ogólne
Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to

niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Produkt leczniczy Co-Valsacor zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)
Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ
W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazydu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

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

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

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

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

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy
Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.
Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

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

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy
Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

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

Sole wapnia i witamina D
Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.
Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)
Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

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

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

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

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

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

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)
Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

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

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

Metylodopa
Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylodopą i hydrochlorotiazydem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

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

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).
W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.9 Działania niepożądane

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

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

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

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezja
Nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Nieznana	Niekardiogenny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

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

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skórny, ponowne uczynnienie tocznia rumieniowatego skórnego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

[1]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.

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie
Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie uzupełnić elektrolity i płyny.
Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnice w obniżeniu ciśnienia tętniczego między dawkami 160 mg + 25 mg i 160 mg + 12,5 mg również były istotne statystycznie. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub obniżenie o ≥10 mmHg) na zastosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 25 mg (68%) i 160 mg + 12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematrm czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii,

obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160 mg + 25 mg (22,5/15,3 mmHg), w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiednią monoterapią, tj. monoterapią hydrochlorotiazydem w dawce12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub obniżenie o ≥10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 25 mg (81%) i walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

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

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

Walsartan
Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT_1 przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT_2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).
Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągane jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (UAE) po podaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym i z zachowaną czynnością nerek (kreatynina we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (–24,2 µg/min; 95% przedział ufności: –40,4 do –19,1%) po podaniu walsartanu i w przybliżeniu o 3% (–1,7 µg/min; 95% przedział ufności: –5,6 do 14,9%) po podaniu amlodypiny, mimo podobnego obniżenia ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze =150/88 mmHg), cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20–700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu dla zredukowania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi 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 Nefropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd
Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydów polega na hamowaniu symportu Na^+Cl^-, być może przez współzawodnictwo o miejsce dla jonu Cl^-, co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz

zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka ≥50 000 mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Walsartan

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

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

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

Wydalanie
Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½ß}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany głównie z kałem (około 83% dawki) i moczem (około 13% dawki), przede wszystkim w postaci niezmienionej. Po dożylnym podaniu, osoczowy klirens walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie
Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.
Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

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

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

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) do umiarkowanych (n = 5) zaburzeniach czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężania hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

U małp szerokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (podczas stosowania dawki 30 + 9 mg/kg/dobę). Skojarzenie to doprowadziło również do hiperplazji tętniczek doprowadzających w nerkach (podczas stosowania dawki 600 + 188 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, ponieważ brak dowodów świadczących o interakcji między tymi substancjami czynnymi. Przeprowadzono jednak takie badania oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, i nie wykazały one działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (wady rozwojowe małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę

320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg). Podobne wyniki uzyskano podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików. W badaniach nad rozwojem embrionalnym/płodowym (Segment II) podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego; zaobserwowano jednak toksyczne działanie na płód połączone z toksycznym działaniem na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.6 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 32,54 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnobrązowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

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

4.4 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.
Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.
Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.
U większości pacjentów maksymalne działanie obserwuje się w ciągu 4 tygodni. Jednak, niektórzy pacjenci mogą wymagać 4 do 8 tygodni leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas zwiększania dawki.
Sposób podawania
Produkt leczniczy Co-Valsacor można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy popić wodą.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Hydrochlorotiazyd
Podczas leczenia diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.
W przypadku każdego pacjenta leczonego diuretykami należy, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni
Pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd należy obserwować, czy nie występują u nich kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.

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

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego też nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu możne powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny
Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

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

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

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

Stan po przeszczepieniu nerki
Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy produkt leczniczy Co-Valsacor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

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

Toczeń rumieniowaty układowy
Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne
Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą wpływać na tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenie wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyraźna hiperkalcemia może świadczyć o nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

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

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

Informacje ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Produkt leczniczy Co-Valsacor zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)
Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ
W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazydu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

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

Niezalecane jednoczesne stosowanie
Diuretyki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu
Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

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

Brak interakcji
W badaniach dotyczących interakcji leków nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z którąkolwiek z następujących substancji: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazydem, amlodypiną, glibenklamidem. Digoksyna i

indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazydem, który jest jedną z substancji czynnych produktu leczniczego Co-Valsacor (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy
Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.
Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

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

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy
Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

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

Sole wapnia i witamina D
Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.
Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)
Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

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

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

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

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)
Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

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

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

Metylodopa
Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylodopą i hydrochlorotiazydem.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych

dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).
W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.10 Działania niepożądane

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

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

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

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezja
Nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Nieznana	Niekardiogenny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	

Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Obrzęk naczyniowy, wysypka, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	

Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skórny, ponowne uczynnienie tocznia rumieniowatego skórnego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

[1]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.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie uzupełnić elektrolity i płyny.
Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnice w obniżeniu ciśnienia tętniczego między dawkami 160 mg + 25 mg i 160 mg + 12,5 mg również były istotne statystycznie. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub obniżenie o ≥10 mmHg) na zastosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 25 mg (68%) i 160 mg + 12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160 mg + 25 mg (22,5/15,3 mmHg), w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiednią monoterapią, tj. monoterapią hydrochlorotiazydem w dawce12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub obniżenie o ≥10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 25 mg (81%) i walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 160 mg + 12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

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

działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione oszczędzającym potas działaniem walsartanu.

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

Walsartan
Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT_1 przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT_2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).
Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągane jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

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

walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi 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 Nefropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd
Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydów polega na hamowaniu symportu Na^+Cl^-, być może przez współzawodnictwo o miejsce dla jonu Cl^-, co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka ≥50 000 mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25

000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Walsartan

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

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

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

Wydalanie
Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½ß}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany głównie z kałem (około 83% dawki) i moczem (około 13% dawki), przede wszystkim w postaci niezmienionej. Po dożylnym podaniu, osoczowy klirens walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie
Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.
Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

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

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

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) do umiarkowanych (n = 5) zaburzeniach czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zmiany wywołane przez takie skojarzenie w badaniach toksyczności przewlekłej najprawdopodobniej spowodowane były przez walsartan. Narządem docelowym w badaniach toksykologicznych były nerki, na które wpływ był bardziej zaznaczony u małp szerokonosych niż u szczurów. Skojarzenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią kanalikową, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu w przypadku stosowania dawki 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związanego ze zmienioną hemodynamiką nerek. U szczurów dawki te odpowiadają

0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2–krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężania hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

U małp szerokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (podczas stosowania dawki 30 + 9 mg/kg/dobę). Skojarzenie to doprowadziło również do hiperplazji tętniczek doprowadzających w nerkach (podczas stosowania dawki 600 + 188 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, ponieważ brak dowodów świadczących o interakcji między tymi substancjami czynnymi. Przeprowadzono jednak takie badania oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, i nie wykazały one działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (wady rozwojowe małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg). Podobne wyniki uzyskano podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików. W badaniach nad rozwojem embrionalnym/płodowym (Segment II) podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego; zaobserwowano jednak toksyczne działanie na płód połączone z toksycznym działaniem na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.7 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16077 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.10.2009 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Valsacor, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 100,70 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

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

4.5 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.
Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.
Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.
U większości pacjentów maksymalne działanie obserwuje się w ciągu 4 tygodni. Jednak, niektórzy pacjenci mogą wymagać 4 do 8 tygodni leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas zwiększania dawki.
Sposób podawania
Produkt leczniczy Co-Valsacor można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy popić wodą.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Hydrochlorotiazyd
Podczas leczenia diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.
W przypadku każdego pacjenta leczonego diuretykami należy, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

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

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego też nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu możne powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny
Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory
Tak jak w przypadku wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

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

Stan po przeszczepieniu nerki
Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy produkt leczniczy Co-Valsacor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

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

Toczeń rumieniowaty układowy
Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne
Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą wpływać na tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenie wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyraźna hiperkalcemia może świadczyć o nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

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

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

Informacje ogólne
Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

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

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

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

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

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

Produkt leczniczy Co-Valsacor zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)
Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

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

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

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

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

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

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

Białka transportujące

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

Brak interakcji

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

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

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

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

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

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy
Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

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

Sole wapnia i witamina D
Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.
Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)
Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

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

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

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

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

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

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

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

Metylodopa
Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylodopą i hydrochlorotiazydem.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

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

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).
W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na

perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.11 Działania niepożądane

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

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

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

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezja
Nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Nieznana	Niekardiogenny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka

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

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

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

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

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

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

Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty

	skórny, ponowne uczynnienie tocznia rumieniowatego skórnego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

[1]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.

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie
Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie uzupełnić elektrolity i płyny.
Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Walsartan+hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 25 mg (15,4/10,4 mmHg) lub walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Statystycznie znaczącą różnicę w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano również pomiędzy dawkami 320 mg/25 mg i 320 mg/12,5 mg. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/25 mg (75%) lub walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem 320 mg (53%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) lub walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg), jak również odpowiednimi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/25 mg (85%) i walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

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

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

Walsartan

Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT_1 przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT_2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco (P < 0,05) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych

inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).
Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągane jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (UAE) po podaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym i z zachowaną czynnością nerek (kreatynina we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (–24,2 µg/min; 95% przedział ufności: –40,4 do –19,1%) po podaniu walsartanu i w przybliżeniu o 3% (–1,7 µg/min; 95% przedział ufności: –5,6 do 14,9%) po podaniu amlodypiny, mimo podobnego obniżenia ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze =150/88 mmHg), cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20–700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu dla zredukowania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi 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 Nefropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd
Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydów polega na hamowaniu symportu Na^+Cl^-, być może przez współzawodnictwo o miejsce dla jonu Cl^-, co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka ≥50 000 mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Walsartan

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

Dystrybucja

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

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

Wydalanie
Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½ß}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany głównie z kałem (około 83% dawki) i moczem (około 13% dawki), przede wszystkim w postaci niezmienionej. Po dożylnym podaniu, osoczowy klirens walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie
Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.
Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

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

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochloriotazyd u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i

pacjentów poddawanych dializoterapii. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) do umiarkowanych (n = 5) zaburzeniach czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężania hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).
U małp szerokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (podczas stosowania dawki 30 + 9 mg/kg/dobę). Skojarzenie to doprowadziło również do hiperplazji tętniczek doprowadzających w nerkach (podczas stosowania dawki 600 + 188 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznych właściwości dużych dawek walsartanu (blokada hamowania uwalniania reniny zależnego od angiotensyny II oraz pobudzenie

komórek wytwarzających reninę) i również odnosi się do inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, ponieważ brak dowodów świadczących o interakcji między tymi substancjami czynnymi. Przeprowadzono jednak takie badania oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, i nie wykazały one działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (wady rozwojowe małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg). Podobne wyniki uzyskano podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików. W badaniach nad rozwojem embrionalnym/płodowym (Segment II) podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego; zaobserwowano jednak toksyczne działanie na płód połączone z toksycznym działaniem na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.8 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 lub 280x1 tabletek powlekanych
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17899 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Valsacor, 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 88,83 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnożółte, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

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

4.6 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana raz na dobę.
Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku dawkę poszczególnych składników należy zwiększać stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.
Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego, u pacjentów, u których monoterapia walsartanem lub hydrochlorotiazydem nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że dawkę poszczególnych składników dostosowano zgodnie z zaleceniami.

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze staje się wyraźne w ciągu 2 tygodni.
U większości pacjentów maksymalne działanie obserwuje się w ciągu 4 tygodni. Jednak, niektórzy pacjenci mogą wymagać 4 do 8 tygodni leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas zwiększania dawki.

Jeśli po 8 tygodniach stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor w dawce 320 mg + 25 mg nie wystąpi istotne działanie lecznicze, należy rozważyć podanie dodatkowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Hydrochlorotiazyd

Podczas leczenia diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.
W przypadku każdego pacjenta leczonego diuretykami należy, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni
Pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd należy obserwować, czy nie występują u nich kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.

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

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego też nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu możne powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

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

Hiperaldosteronizm pierwotny
Produktu leczniczego Co-Valsacor nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory
Tak jak w przypadku wszystkich innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

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

Stan po przeszczepieniu nerki
Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Co-Valsacor u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy produkt leczniczy Co-Valsacor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie podawać tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

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

Toczeń rumieniowaty układowy
Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne
Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą wpływać na tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenie wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyraźna hiperkalcemia może świadczyć o nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

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

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

Informacje ogólne
Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptorów angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta
Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola

widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, zazwyczaj występujące w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przerwaniu stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy niezwłocznie rozważyć leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Produkt leczniczy Co-Valsacor zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)
Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ
W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazydu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Valsacor i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

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

Niezalecane jednoczesne stosowanie
Diuretyki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu
Jeśli stosowanie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

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

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które wymaga zachowania szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy
Działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.
Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

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

Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy
Hiponatremiczne działanie leków moczopędnych może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

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

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)
Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Metforminę należy stosować ostrożnie z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej wywołanej przez możliwą czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

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

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

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

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

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

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)
Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

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

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

Metylodopa
Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metylodopą i hydrochlorotiazydem.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

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

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).
W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRAs, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.
Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.12 Działania niepożądane

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

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

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

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezja
Nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Nieznana	Niekardiogenny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Obrzęk naczyniowy, wysypka, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezja
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia

Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skórny, ponowne uczynnienie tocznia rumieniowatego skórnego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

[1]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.

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie
Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie uzupełnić elektrolity i płyny.
Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Walsartan+hydrochlorotiazyd
W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 25 mg (15,4/10,4 mmHg) lub walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Statystycznie znaczącą różnicę w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano również pomiędzy dawkami 320 mg/25 mg i 320 mg/12,5 mg. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/25 mg (75%) lub walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem 320 mg (53%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) lub walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320 mg + 25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg), jak również odpowiednimi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/25 mg (85%) i walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawce 320/12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

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

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

Walsartan
Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT_1 przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT_2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), nazywanego kininazą II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, aby podczas stosowania antagonistów angiotensyny II występował kaszel. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco ($P < 0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).
Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie przeciwnadciśnieniowe następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne staje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego bez względu na dawkę osiągane jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Skojarzenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila działanie hipotensyjne.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia ani z innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (UAE) po podaniu walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym i z zachowaną czynnością nerek (kreatynina we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (–24,2 µg/min; 95% przedział ufności: –40,4 do –19,1%) po podaniu walsartanu i w przybliżeniu o 3% (–1,7 µg/min; 95% przedział ufności: –5,6 do 14,9%) po podaniu amlodypiny, mimo podobnego obniżenia

ciśnienia w obu grupach. W badaniu DROP dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze =150/88 mmHg), cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20–700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), które podawano przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu dla zredukowania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania dawki 160 mg walsartanu (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% podczas stosowania dawki 320 mg walsartanu (95% przedział ufności: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi 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 Nefropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd
Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik kręty dystalny. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydów polega na hamowaniu symportu Na^+Cl^-, być może przez współzawodnictwo o miejsce dla jonu Cl^-, co zaburza mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednio - zwiększa wydalanie sodu i chlorków, w ilościach w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednio - przez zmniejszenie objętości osocza, które powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry
Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629

osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka ≥50 000 mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Walsartan

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

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

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

Wydalanie
Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½ß}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany głównie z kałem (około 83% dawki) i moczem (około 13% dawki), przede wszystkim w postaci niezmienionej. Po dożylnym podaniu, osoczowy klirens walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.
Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u osób w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

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

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

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) do umiarkowanych (n = 5) zaburzeniach czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Duże dawki walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (zmniejszenie liczby erytrocytów, stężania hemoglobiny i wartości hematokrytu, w przypadku stosowania dawki 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).
U małp szerokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (podczas stosowania dawki 30 + 9 mg/kg/dobę). Skojarzenie to doprowadziło również do hiperplazji tętniczek doprowadzających w nerkach (podczas stosowania dawki 600 + 188 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności MRHD walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

Nie oceniano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazydu, ponieważ brak dowodów świadczących o interakcji między tymi substancjami czynnymi. Przeprowadzono jednak takie badania oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, i nie wykazały one działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (wady rozwojowe małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg). Podobne wyniki uzyskano podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u szczurów i królików. W badaniach nad rozwojem embrionalnym/płodowym (Segment II) podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u

szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego; zaobserwowano jednak toksyczne działanie na płód połączone z toksycznym działaniem na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.9 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 lub 280x1 tabletek powlekanych
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17900 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2020

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

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPŁATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z:
Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.

Cena detaliczna dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 12,66 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 6,35 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 24,38 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 11,77 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 41,33 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 80 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 19,25 zł.
Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 26,03 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 13,42 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 46,89 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 56 tabletek wynosi: 21,66 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 79,76 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 12,5 mg 98 tabletek wynosi: 35,61 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160+25 mg 28 tabletek wynosi: 26,03 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 28 tabletek wynosi: 13,42 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 56 tabletek wynosi: 46,89 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 56 tabletek wynosi: 21,66 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 98 tabletek wynosi: 79,76 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 160 + 25 mg 98 tabletek wynosi: 35,61 zł.
Cena detaliczna dla Co-Valsacor 320+12,5 mg 28 tabletek wynosi: 50,16 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 320 + 12,5 mg 28 tabletek wynosi: 24,93 zł. Cena detaliczna dla Co-Valsacor 320 + 25 mg 28 tabletek wynosi: 50,16 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) dla Co-Valsacor 320 + 25 mg 28 tabletek wynosi: 24,93 zł.