

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 80 mg/12,5 mg potahované tablety
Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/12,5 mg potahované tablety
Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/25 mg potahované tablety
Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/12,5 mg potahované tablety
Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 80 mg/12,5 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/12,5 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/25 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/12,5 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/25 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:
80 mg/12,5 mg
Jedna tableta obsahuje 16,27 mg laktosy.

160 mg/12,5 mg
Jedna tableta obsahuje 44,41 mg laktosy.

160 mg/25 mg
Jedna tableta obsahuje 32,54 mg laktosy.

320 mg/12,5 mg
Jedna tableta obsahuje 100,70 mg laktosy.

320 mg/25 mg
Jedna tableta obsahuje 88,83 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

80 mg/12,5 mg: Růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety. Rozměry tablety: délka: 10 mm, šířka: 5 mm.

160 mg/12,5 mg: Červenohnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety. Rozměry tablety: délka: 14 mm, šířka: 6 mm.

160 mg/25 mg: Světle hnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety. Rozměry tablety: délka: 14 mm, šířka: 6 mm.

320 mg/12,5 mg: Růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety. Rozměry tablety: délka: 16 mm, šířka: 8,5 mm.

320 mg/25 mg: Světle žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Rozměry tablety: délka: 16 mm, šířka: 8,5 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

Přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka, fixní dávková kombinace, je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven valsartanem nebo hydrochlorothiazidem v monoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 80 mg/12,5 mg je jedna potahovaná tableta jednou denně.

Doporučená dávka přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/12,5 mg je jedna potahovaná tableta jednou denně.

Doporučená dávka přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/25 mg je jedna potahovaná tableta jednou denně.

Doporučená dávka přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/12,5 mg je jedna potahovaná tableta jednou denně.

Doporučená dávka přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/25 mg je jedna potahovaná tableta jednou denně.

Doporučuje se titrování dávky jednotlivých složek přípravku. V každém případě je třeba dodržet vzestupnou titraci jednotlivých složek na další dávku tak, aby se snížilo riziko hypotenze a dalších nežádoucích účinků.

Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií valsartanem nebo hydrochlorothiazidem, za předpokladu, že je dodržen doporučený postup titrace jednotlivých složek.

Klinická odpověď na přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka má být vyhodnocena po zahájení terapie, a pokud zůstává krevní tlak neupraven, lze dávku zvýšit navýšením kterékoli ze složek, až na maximální dávku valsartanu/hydrochlorothiazidu 320 mg/25 mg.

Zřetelného antihypertenzního účinku je dosaženo během 2 týdnů.

U většiny pacientů je maximální účinek pozorován během 4 týdnů. Přesto u některých pacientů může být nutná léčba po dobu 4–8 týdnů. To je třeba vzít v úvahu během titrace dávky.

Pokud se po 8 týdnech podávání přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/25 mg neobjeví žádné významné další účinky, je třeba zvážit podávání dalšího nebo alternativního antihypertenzního léčivého přípravku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka může být užíván s jídlem nebo nalačno a má se

zapíjet vodou.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace (GFR) ≥ 30 ml/min) není úprava dávky nutná. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) a anurií (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehce až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg (viz bod 4.4). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky hydrochlorothiazidu nutná. Vzhledem k obsahu valsartanu je přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s biliární cirhózou a cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka doporučován k užívání u dětí do 18 let.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné léčivé přípravky odvozené od sulfonamidů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), anurie.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.
- Souběžné užívání přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Změny elektrolytů v krevním séru

Valsartan

Souběžné užívání s doplňky draslíku, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvyšovat hladiny draslíku (heparin atd.), se nedoporučuje. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Při léčbě thiazidovými diuretiky včetně hydrochlorothiazidu byla hlášena hypokalemie. Doporučuje se časté monitorování draslíku v krevním séru.

Léčba thiazidovými diuretiky včetně hydrochlorothiazidu byla spojena s hyponatremií a hypochloremickou alkalózou. Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může vést k hypomagnesemii. Vylučování vápníku je vlivem thiazidových diuretik sníženo. To může vést k hyperkalcémii.

Jako u všech pacientů léčených diuretiky se má v příslušných intervalech provádět periodické stanovování elektrolytů v krevním séru.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Pacienti léčení thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, mají být sledováni pro vznik

známek nerovnováhy tekutin nebo elektrolytů.

U pacientů se závažným snížením hladiny sodíku a/nebo s deplecí objemu, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může po zahájení léčby valsartanem a hydrochlorothiazidem vzácně dojít k symptomatické hypotenzi. Deplece sodíku a/nebo objemu má být upravena před zahájením léčby kombinací valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Pacienti s těžkým chronickým srdečním selháním či jinými stavy spojenými se stimulací systému renin-angiotensin-aldosteron

U pacientů, jejichž renální funkce může záviset na aktivitě systému renin-angiotensin-aldosteron (například u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním), byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním renálním selháním a/nebo smrtí. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu má vždy zahrnovat vyhodnocení funkce ledvin. Použití kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu u pacientů s těžkým chronickým srdečním selháním nebylo stanoveno.

Proto nelze vyloučit, že v důsledku inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron může podání valsartanu a hydrochlorothiazidu souviset s poruchou renální funkce. U těchto pacientů nemá být přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka užíván.

Stenóza renální artérie

Přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka se nemá užívat k léčbě hypertenze u pacientů s unilaterální či bilaterální stenózou renální artérie nebo se stenózou artérie solitární ledviny, jelikož u těchto pacientů může dojít ke zvýšení močoviny v krvi a kreatininu v séru.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni přípravkem Valsartan/hydrochlorothiazid Krka, jelikož jejich systém renin-angiotensin není aktivován.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Stejně jako u všech dalších vazodilatancí je u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM) třeba zvláštní opatrnosti.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min (viz bod 4.2) není úprava dávkování nutná. Při užívání přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka u pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku, kreatininu a močové kyseliny.

Transplantace ledvin

V současné době nejsou zkušenosti s bezpečným užíváním přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka u pacientů po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy je třeba přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka užívat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Thiazidy mají být používány s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním onemocněním jater, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vyvolat jaterní kóma.

Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl zaznamenán angioedém, včetně otoku hrtanu a hlasivkové štěrby způsobující obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka. U některých z těchto pacientů se angioedémem objevil již dříve po podání jiných přípravků včetně ACE inhibitorů. V případě výskytu angioedému se musí léčba přípravkem Valsartan/hydrochlorothiazid Krka okamžitě přerušit a Valsartan/hydrochlorothiazid Krka se již nesmí podávat (viz bod 4.8).

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém [včetně valsartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba valsartanem/hydrochlorothiazidem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla hlášena exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Ostatní metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být nutná úprava dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

Thiazidy mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobovat intermitentní a mírné zvýšení sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem přítomné hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Pokud se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se léčbu ukončit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým ultrafialovým zářením.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nemá být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II má být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je třeba zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých se objevila předchozí přecitlivělost na jiné antagonisty receptoru angiotensinu II. Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid jsou pravděpodobnější u pacientů s alergií a astmatem.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce spojené s valsartanem a hydrochlorothiazidem

Souběžné použití se nedoporučuje

Lithium

Během souběžného použití inhibitorů ACE a thiazidů včetně hydrochlorothiazidu bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicity. Vzhledem k nedostatku zkušeností se souběžným použitím valsartanu a lithia se tato kombinace nedoporučuje. Je-li použití této kombinace nezbytné, doporučuje se pečlivé sledování sérových hladin lithia.

Souběžné použití vyžadující opatrnost

Jiná antihypertenziva

Kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu může zvyšovat účinky jiných antihypertenzních látek (např. guanethidinu, methyldopy, vazodilatancí, ACEI, ARB (blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II), beta-blokátorů, blokátorů vápníkových kanálů a DRI (přímý inhibitor reninu).

Presorické aminy (například noradrenalin, adrenalin)

Je možná snížená reakce na presorické aminy. Klinický význam tohoto účinku je nejistý a nedostatečný k vyloučení jejich použití.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové (>3 g/den) a neselektivních NSAID

NSAID mohou zeslabovat antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II i hydrochlorothiazidu, pokud se podávají souběžně. Dále může souběžné užívání přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka

a nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) vést ke zhoršení renálních funkcí a zvýšení sérové hladiny draslíku. Proto se na počátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako dostatečná hydratace pacienta.

Interakce spojené s valsartanem

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Souběžné použití, které se nedoporučuje

Diuretika šetřící draslík, doplňky draslíku, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku

Pokud je podávání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem považováno za nezbytné, doporučuje se monitorování hladin draslíku v krevní plazmě.

Transportéry

Z *in vitro* údajů vyplývá, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Souběžné podávání inhibitorů transportérů jaterního vychytávání (např. rifampicin, cyklosporin) nebo efluxních transportérů (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici valsartanu. Věnujte náležitou pozornost zahajování nebo ukončování souběžné léčby těmito léky.

Bez interakcí

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce mezi valsartanem a kteroukoli z následujících látek: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoxin a indometacin mohou interagovat s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka (viz interakce týkající se hydrochlorothiazidu).

Interakce spojené s hydrochlorothiazidem

Souběžné použití vyžadující opatrnost

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladinu draslíku v séru

Hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu může být zvýšen souběžným podáváním kaliuretických diuretik, kortikosteroidů, laxativ, ACTH, amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G, kyseliny salicylové a jejích derivátů.

Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací hydrochlorothiazid/valsartan, doporučuje se monitorování plazmatických hladin draslíku (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes

Vzhledem k riziku hypokalemie je třeba hydrochlorothiazid podávat s opatrností, pokud je podáván souběžně s léčivými přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, zejména antiarytmika třídy Ia a třídy III a některá antipsychotika.

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladinu sodíku v séru

Hyponatremický účinek diuretik může být umocněn souběžným podáváním léků, jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika apod. Opatrnost je třeba při dlouhodobém podávání těchto léků.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem (viz bod 4.4).

Soli vápníku a vitamin D

Podávání thiazidových diuretik včetně hydrochlorothiazidu spolu s vitaminem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné použití diuretik thiazidového typu se solemi vápníku může u pacientů predisponovaných k hyperkalcémii (např. hyperparatyreóza, malignita nebo stavy způsobené vitaminem D) způsobit hyperkalcémii zvýšením tubulární reabsorpce kalcia.

Antidiabetika (perorální přípravky a insulin)

Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Může být nutná úprava dávek antidiabetik.

Metformin se má užívat s opatrností vzhledem k riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním v souvislosti s hydrochlorothiazidem.

Beta-blokátory a diazoxid

Souběžné užívání thiazidových diuretik včetně hydrochlorothiazidu s beta-blokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika včetně hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a alopurinol)

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Může být nezbytné zvýšení dávkování probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Souběžné podávání thiazidových diuretik včetně hydrochlorothiazidu může zvýšit výskyt reakcí z přecitlivělosti na alopurinol.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující žaludeční motilitu

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížení gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu.

Amantadin

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Pryskyřice s iontoměničovými vlastnostmi

Absorpce thiazidových diuretik včetně hydrochlorothiazidu je snížena kolestyraminem a kolestipolem. To může vést k sub-terapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně odstupňování dávkování hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podáván nejméně 4 hod. před nebo 4-6 hod. po podání pryskyřice, by mělo potenciálně minimalizovat interakci.

Cytotoxické látky

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinky.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu potencují účinek myorelaxancií kosterních svalů, jako jsou deriváty kurare.

Cyklosporin

Souběžná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.

Alkohol, barbituráty nebo narkotika

Souběžné podávání thiazidových diuretik s látkami, které mají také účinek na snižování krevního tlaku (např. snížením sympatické aktivity centrálního nervového systému nebo přímou vazodilatační aktivitou) mohou potencovat ortostatickou hypotenzi.

Methyl dopa

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie u pacientů léčených souběžně methyl dopou

a hydrochlorothiazidem.

Jodové kontrastní látky

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, zejména u vysokých dávek jodových látek. Před podáním mají být pacienti rehydratováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Valsartan

Použití antagonistů receptoru angiotensinu II (AIIRA) se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Použití antagonistů receptoru angiotensinu II (AIIRA) během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u AIIRA, mohou u této skupiny léčiv existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby antagonistou receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro podávání v těhotenství. Je-li těhotenství diagnostikováno, léčba AIIRA má být ihned ukončena, a je-li to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě AIIRA ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, mají být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Existují pouze omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem během těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho užívání během druhého a třetího trimestru těhotenství ohrozit fetoplacentární perfúzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Kojení

Informace o použití valsartanu během kojení nejsou k dispozici. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Podávání přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka se proto během kojení nedoporučuje. Je upřednostňována alternativní léčba s lépe stanoveným bezpečnostním profilem během kojení, zvláště pokud je kojen novorozenec nebo předčasně narozené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že může příležitostně dojít k závratím nebo únavě.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí reakce hlášené v klinických studiích a laboratorní nálezy vyskytující se častěji při léčbě kombinací valsartan a hydrochlorothiazid ve srovnání s placebem a individuální postmarketingová hlášení jsou uvedeny níže podle orgánových systémů. Nežádoucí reakce známé pro jednotlivé složky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, se mohou vyskytnout při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence, nejprve nejčastější, a podle následující klasifikace:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Frekvence nežádoucích účinků kombinace valsartan/hydrochlorothiazid

Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	Dehydratace
Poruchy nervového systému	
Velmi vzácné	Závrať
Méně časté	Parestezie
Není známo	Synkopa
Poruchy oka	
Méně časté	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Není známo	Nekardiogenní plicní edém
Gastrointestinální poruchy	
Velmi vzácné	Průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Myalgie
Velmi vzácné	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Porucha funkce ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Únava
Vyšetření	
Není známo	Zvýšení hladiny kyseliny močové v séru, zvýšení sérového bilirubinu a kreatininu, hypokalemie, hyponatremie, zvýšení dusíku urey v krvi, neutropenie

Další informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, i když nebyly pozorovány v klinických studiích ani po uvedení na trh.

Tabulka 2. Frekvence nežádoucích účinků valsartanu

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Jiná přecitlivělost/alergie včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Zvýšení sérové hladiny draslíku, hyponatremie
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo
Cévní poruchy	
Není známo	Vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Bolest břicha
Velmi vzácné	Intestinální angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Angioedém, vyrážka, svědění
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Renální selhání

Tabulka 3. Frekvence nežádoucích účinků hydrochlorothiazidu

Hydrochlorothiazid se v široké míře předepisuje po mnoho let, často v dávkách vyšších, než jsou dávky podávané v přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených monoterapií thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	
Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) ¹
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie, někdy s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, leukopenie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně
Není známo	Aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Reakce z přecitlivělosti
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalemie, zvýšení krevních tuků (hlavně při vyšších dávkách)
Časté	Hyponatremie, hypomagnesemie, hyperurikemie
Vzácné	Hyperkalcemie, hyperglykemie, glykosurie a zhoršení diabetického metabolického stavu
Velmi vzácné	Hypochloremická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku

Poruchy nervového systému	
Vzácné	Bolest hlavy, závrať, parestézie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy vidění
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cévní poruchy	
Časté	Posturální hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační tíseň včetně pneumonitidy a plicního edému, syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Ztráta chuti k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Zácpa, gastrointestinální potíže, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza nebo žloutenka
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Renální dysfunkce, akutní selhání ledvin
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a jiné formy vyrážky
Vzácné	Fotosenzitizace
Velmi vzácné	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza, kožní reakce podobné lupus erythematoses, reaktivace kožního lupus erythematoses
Není známo	Erythema multiforme
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Pyrexie, astenie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové spasmy
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence

¹Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování valsartanem může mít za následek výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, oběhovému kolapsu a/nebo šoku. Navíc se mohou vyskytnout následující příznaky a známky v důsledku předávkování hydrochlorothiazidovou složkou: nevolnost, somnolence, hypovolemie a poruchy elektrolytové rovnováhy spojené se srdečními arytmiemi a svalovými křečemi.

Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů, stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzi, má být pacient uložen do polohy vleže na zádech a má mu být rychle podána náhrada solí a tekutin.

Valsartan nelze odstranit pomocí hemodialýzy v důsledku jeho pevné vazby na bílkoviny krevní plazmy, zatímco hydrochlorothiazid dialýzou odstraněn být může.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, antagonisté angiotensinu II a diuretika; ATC kód: C09DA03.

Valsartan/hydrochlorothiazid

V dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnujících pacienty, u kterých se nedosáhlo adekvátní úpravy hypertenze po 12,5 mg hydrochlorothiazidu, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) a hydrochlorothiazidem 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení ≥ 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60 %) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (25 %) a hydrochlorothiazidem 25 mg (27 %).

V dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnujících pacienty, kteří nedosáhli adekvátní úpravy hypertenze při léčbě valsartanem 80 mg, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) ve srovnání s valsartanem 80 mg (3,9/5,1 mmHg) a valsartanem 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení ≥ 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51 %) ve srovnání s valsartanem 80 mg (36 %) a valsartanem 160 mg (37 %).

V dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním srovnávající různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jak s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) tak s valsartanem 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení ≥ 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64 %) ve srovnání s placebem (29 %) a hydrochlorothiazidem (41 %).

V dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnujících pacienty, kteří nedosáhli adekvátní úpravy hypertenze při léčbě hydrochlorothiazidem 12,5 mg, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (krevní tlak < 140/90 mmHg nebo snížení systolického krevního tlaku ≥ 20 mmHg nebo snížení diastolického krevního tlaku ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50 %) ve srovnání s

hydrochlorothiazidem 25 mg (25 %).

V dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnující pacienty, kteří nedosáhli adekvátní úpravy hypertenze při léčbě valsartanem 160 mg, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) a valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) ve srovnání s valsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdíl ve snížení krevního tlaku mezi dávkami 160/25 mg a 160/12,5 mg rovněž dosáhl statistické významnosti. Navíc významně vyšší procento pacientů vykazovalo odpověď na léčbu (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (68 %) a 160/12,5 mg (62 %) ve srovnání s valsartanem 160 mg (49 %).

V dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním srovnávající různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď na léčbu (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (81 %) a valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76 %) ve srovnání s placebem (29 %) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazidem 25 mg (54 %) a valsartanem 160 mg (59 %).

V dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnující pacienty, u kterých se nedosáhlo adekvátní úpravy hypertenze při léčbě hydrochlorothiazidem 12,5 mg, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (krevní tlak < 140/90 mmHg nebo snížení systolického krevního tlaku \geq 20 mmHg nebo snížení diastolického krevního tlaku \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50 %) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (25 %).

V dvojité zaslepené, randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnující pacienty, u kterých se nedosáhlo adekvátní úpravy hypertenze při léčbě valsartanem 160 mg, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) ve srovnání s valsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdíl ve snížení krevního tlaku mezi dávkami 160/25 mg a 160/12,5 mg rovněž dosáhl statistické významnosti. Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (68 %) a 160/12,5 mg (62 %) ve srovnání s valsartanem 160 mg (49 %).

V dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním srovnávající různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (81 %) a valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76 %) ve srovnání s placebem (29 %) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazidem 25 mg (54 %) a valsartanem 160 mg (59 %).

V dvojité zaslepené randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnující pacienty, u kterých se nedosáhlo adekvátní úpravy hypertenze při léčbě valsartanem 320 mg, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) ve srovnání s valsartanem 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Rozdíl ve snížení krevního tlaku mezi dávkami 320/25 mg a 320/12,5 mg rovněž dosáhl statistické významnosti. Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (75 %) a 320/12,5 mg (69 %) ve srovnání s valsartanem 320 mg (53 %).

V dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním srovnávající různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) a 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) ve srovnání s placebem (7,0/5,9 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (14,5/10,8 mmHg) a valsartanem 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (85 %) a 320/12,5 mg (83 %) ve srovnání s placebem (45 %) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (60 %), hydrochlorothiazidem 25 mg (66 %) a valsartanem 320 mg (69 %).

V dvojité zaslepené randomizované studii s aktivní kontrolou, zahrnující pacienty, u kterých se nedosáhlo adekvátní úpravy hypertenze při léčbě valsartanem 320 mg, byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) ve srovnání s valsartanem 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Rozdíl ve snížení krevního tlaku mezi dávkami 320/25 mg a 320/12,5 mg rovněž dosáhl statistické významnosti. Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (75 %) a 320/12,5 mg (69 %) ve srovnání s valsartanem 320 mg (53 %).

V dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s faktoriálním uspořádáním srovnávající různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického krevního tlaku při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) a 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) ve srovnání s placebem (7,0/5,9 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (14,5/10,8 mmHg) a valsartanem 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Navíc vykazovalo významně vyšší procento pacientů odpověď (diastolický krevní tlak < 90 mmHg nebo snížení \geq 10 mmHg) při použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (85 %) a 320/12,5 mg (83 %) ve srovnání s placebem (45 %) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (60 %), hydrochlorothiazidem 25 mg (66 %) a valsartanem 320 mg (69 %).

Na dávce závislé snížení sérové hladiny draslíku bylo pozorováno v klinických studiích kombinace valsartan + hydrochlorothiazid. Snížení sérového draslíku se objevovalo častěji u pacientů užívajících 25 mg hydrochlorothiazidu ve srovnání s těmi, kteří užívali 12,5 mg hydrochlorothiazidu. V kontrolovaných klinických studiích kombinace valsartan/hydrochlorothiazid byl kalium depleční účinek hydrochlorothiazidu oslaben kalium šetřícím účinkem valsartanu.

Příznivé účinky valsartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu nejsou v současné době známy.

Epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární mortality a morbidity.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II (Ang II). Působí selektivně na subtyp receptoru AT₁, který je zodpovědný za známé účinky angiotensinu II. Zvýšené hladiny Ang II v krevní plazmě po blokádě receptoru AT₁ valsartanem mohou stimulovat nezablokovaný receptor AT₂, který pravděpodobně vyvažuje účinek na receptor AT₁. Valsartan nevykazuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu k receptoru AT₁ a má mnohem (zhruba 20 000x) vyšší afinitu k receptoru AT₁ než k receptoru AT₂. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal či blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE, rovněž známý jako kininasa II, který přeměňuje Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Jelikož neexistuje žádný účinek na ACE a žádná potenciace bradykininu nebo substance P, je nepravděpodobné, že by působení antagonistů angiotensinu II souviselo s kašlem. V klinických studiích, kde byl valsartan srovnáván s inhibitory ACE, byl výskyt suchého kašle významně ($P < 0,05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibitory ACE (2,6 % proti 7,9 %). V klinické studii u pacientů s anamnézou suchého kašle během léčby inhibitory ACE zaznamenalo kašel 19,5 % osob ve studii dostávajících valsartan a 19,0 % osob dostávajících thiazidové diuretikum ve srovnání s 68,5 % osob léčených inhibitory ACE ($P < 0,05$). Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vedlo ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence. U většiny pacientů dochází po podání jedné perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo během 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hod. po podání. Během opakovaného podávání je maximálního snížení krevního tlaku při kterékoli dávce většinou dosaženo během 2 až 4 týdnů a toto snížení je udržováno během dlouhodobé terapie. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení valsartanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

U pacientů s hypertenzí s diabetem typu 2 a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukci vylučování albuminu močí. Studie MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila redukci vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80–160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5–10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem typu 2 (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) s mikroalbuminurií (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou renální funkcí (kreatinin v krvi < 120 µmol/l). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p < 0,001$) o 42 % (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 až –19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku. Studie redukce proteinurie pomocí Diovanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukci UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetem 2. typu, albuminurií (průměr=102 µg/min; 20–700 µg/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru=80 µmol/l). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčeni po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36 % oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95% interval spolehlivosti: 22 až 47 %) a o 44 % u valsartanu 320 mg (95% interval spolehlivosti: 31 až 54 %). Shrnutím byl fakt, že 160–320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie,

akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Ukázalo se, že v kůře ledvin existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibici transportu NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na^+Cl^- symportu, pravděpodobně kompeticí s Cl^- vazebným místem, čímž se ovlivňuje mechanismus reabsorpce elektrolytů: přímo zvýšením exkrece sodíku a chloridů v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snížením objemu krevní plazmy, s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení sérového hladiny draslíku. Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotensinem II, takže při souběžném podání s valsartanem je snížení sérového draslíku méně výrazné než při monoterapii hydrochlorothiazidem.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan/hydrochlorothiazid

Systémová dostupnost hydrochlorothiazidu je při souběžném podávání s valsartanem snížena přibližně o 30 %. Kinetika valsartanu není souběžným podáváním s hydrochlorothiazidem výrazně ovlivněna. Tato pozorovaná interakce nemá žádný vliv na kombinované použití valsartanu a hydrochlorothiazidu, jelikož kontrolované klinické studie ukázaly zřejmý antihypertenzní účinek, který je větší než u použití jednotlivých látek samostatně či u placeba.

Valsartan

Absorpce

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosaženo vrcholových koncentrací valsartanu v plazmě během 2 až 4 hodin. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40 % a vrcholovou koncentraci v plazmě (C_{\max}) přibližně o 50 %, přestože přibližně po 8 hod. po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu osob po jídle i nalačno. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto lze valsartan podávat s jídlem i nalačno.

Distribuce

Distribuční objem valsartanu v ustáleném stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což ukazuje, že valsartan není distribuován v rozsáhlé míře do tkání. Valsartan je silně vázán na sérové proteiny (94–97 %), především na sérový albumin.

Biotransformace

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20 % dávky je nalezeno jako metabolity. V plazmě byl v nízkých koncentracích identifikován hydroxymetabolit (méně než 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neúčinný.

Eliminace

Valsartan vykazuje multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod. a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 hod.). Valsartan je primárně vylučován stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod. a jeho renální clearance je 0,62 l/hod. (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu je po perorálním podání rychlá (t_{\max} okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí je úměrné dávce.

Účinek potravy na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má jen malý klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je po perorálním podání 70 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4–8 l/kg.

Cirkulující hydrochlorothiazid je vázáný na sérové proteiny (40–70 %), především na sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech, přibližně na 3násobek hladiny v plazmě.

Eliminace

Hydrochlorothiazid je vylučován převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem v průměru 6–15 hodin v terminální fázi eliminace. Po opakovaném podání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu, a akumulace je minimální, pokud je podáván jednou denně. Více než 95 % absorbované dávky se vyloučí v nezměněné formě močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby

U některých starších osob byla pozorována poněkud vyšší systémová expozice valsartanu než u mladších osob; tato skutečnost však nevykazuje žádnou klinickou významnost.

Omezené údaje naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snižena u starších osob zdravých i s hypertenzí, ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce ledvin

Při doporučené dávce přípravku Valsartan/hydrochlorothiazid Krka není u pacientů s glomerulární filtrací (GFR) 30–70 ml/min nutná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) a u pacientů podstupujících dialýzu nejsou pro přípravek Valsartan/hydrochlorothiazid Krka dostupné údaje. Valsartan se silně váže na plazmatické proteiny a nelze jej odstranit dialýzou, zatímco clearance hydrochlorothiazidu lze dialýzou dosáhnout.

V případě výskytu poruchy funkce ledvin jsou průměrné maximální plazmatické hladiny a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu zvýšené a rychlost vylučování močí snížena. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, bylo pozorováno 3násobné zvýšení AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení AUC. Hydrochlorothiazid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Ve farmakokinetické studii u pacientů s lehkou (n=6) až středně těžkou (n=5) jaterní dysfunkcí byla expozice valsartanu zvýšena přibližně 2násobně ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz body 4.2 a 4.4).

Nejsou k dispozici údaje o použití valsartanu u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (viz bod 4.3). Jaterní onemocnění nemění významně farmakokinetiku hydrochlorothiazidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Potenciální toxicita kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu po perorálním podání byla zkoumána u potkanů a opic (kosmanů) ve studiích trvajících až šest měsíců. Neukázaly se žádné nálezy, které by vylučovaly použití terapeutických dávek u člověka.

Změny vyvolané touto kombinací ve studiích chronické toxicity jsou s největší pravděpodobností způsobeny valsartanem. Toxikologický cílový orgán byly ledviny, reakce byla výraznější u kosmanů než u potkanů. Kombinace vedla k poškození ledvin (nefropatie s tubulární bazofilii, zvýšení hladiny urey, plazmatického kreatininu a sérového draslíku, zvýšení objemu moči a močových elektrolytů od dávky 30 mg/kg/den valsartanu + 9 mg/kg/den hydrochlorothiazidu u potkanů a 10 + 3 mg/kg/den u kosmanů), pravděpodobně změnou renální hemodynamiky. Tyto dávky u potkanů představují 0,9 a 3,5násobky maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu respektive hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². Tyto dávky představují u kosmanů 0,3 a 1,2násobky maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu respektive hydrochlorothiazidu při vyjádření v mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a hmotnost pacienta 60 kg).

Vysoké dávky kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu zvedly k poklesu parametrů červené krevní řady (počet červených krvinek, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/den u potkanů a 30 + 9 mg/kg/den u kosmanů). Tyto dávky u potkanů představují trojnásobek a dvanáctinásobek maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu respektive hydrochlorothiazidu při vyjádření v mg/m². U kosmanů tyto dávky představují 0,9 a 3,5násobky maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu respektive hydrochlorothiazidu při vyjádření v mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a hmotnost pacienta 60 kg).

U kosmanů bylo pozorováno poškození žaludeční sliznice (od 30 + 9 mg/kg/den). Tato kombinace rovněž vedla k hyperplazii aferentních arteriol v ledvině (při dávce 600 + 188 mg/kg/den u potkanů a od 30 + 9 mg/kg/den u kosmanů). Tyto dávky představují u kosmanů 0,9 a 3,5násobky maximální doporučené lidské dávky (MRHD) valsartanu respektive hydrochlorothiazidu při vyjádření v mg/m². U potkanů tyto dávky představují 18 a 73násobky maximální doporučené lidské dávky (MRHD) valsartanu respektive hydrochlorothiazidu při vyjádření v mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku valsartanu 320 mg/den v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a hmotnost pacienta 60 kg).

Výše zmíněné účinky se zdají být důsledkem farmakologického účinku vysokých dávek valsartanu (blokáda inhibice uvolňování reninu vyvolané angiotensinem II se stimulací buněk produkujících renin) a vyskytují se také v souvislosti s ACE inhibitory. Tyto nálezy se nezdají mít vztah k terapeuticky používaným dávkám valsartanu u lidí.

Kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu nebyla testována pro mutagenitu, chromosomové zlomy nebo karcinogenitu, jelikož nejsou důkazy pro interakci mezi těmito dvěma látkami. Tyto testy však byly prováděny odděleně s valsartanem a hydrochlorothiazidem a neposkytly žádný důkaz mutagenity, chromosomových zlomů nebo karcinogenity pro valsartan a žádnou mutagenitu nebo poškození chromosomů pro hydrochlorothiazid.

U potkanů vedly dávky valsartanu toxické pro matku (600 mg/kg/den) podané během posledních dnů březosti a během laktace ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé ušní boltce a otevření ušního kanálu) u mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů

(600 mg/kg/den) jsou přibližně 18násobkem maximální doporučené dávky u lidí v přepočtu na mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a hmotnost pacienta 60 kg). Podobné nálezy byly pozorovány u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid u potkanů a králíků. Ve studiích embryofetálního vývoje (Segment II) kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu u potkanů a králíků nebyly pozorovány známky teratogenity; byla však pozorována fetotoxicita související s toxicitou pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelosy

Povidon K-25

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Hypromelosa 2910 6 cP

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 4000

Červený oxid železitý (E172) – pouze v potahovaných tabletách 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg a 320 mg/12,5 mg

Žlutý oxid železitý (E172) – pouze v potahovaných tabletách 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg a 320 mg/25 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 80 mg/12,5 mg

Blistr (PVC/PE/PVDC fólie, Al fólie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 a 280 x 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/12,5 mg

Blistr (PVC/PE/PVDC fólie, Al fólie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 a 280 x 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/25 mg

Blistr (PVC/PE/PVDC fólie, Al fólie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 a 280 x 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/12,5 mg

Blistr (PVC/PE/PVDC fólie, Al fólie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 × 1, 98 × 1 a 280 × 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/25 mg

Blistr (PVC/PE/PVDC fólie, Al fólie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 × 1, 98 × 1 a 280 × 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 80 mg/12,5 mg: 58/123/11-C

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/12,5 mg: 58/124/11-C

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 160 mg/25 mg: 58/125/11-C

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/12,5 mg: 58/126/11-C

Valsartan/hydrochlorothiazid Krka 320 mg/25 mg: 58/127/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 4. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 3. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).