

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 59,44 mg laktozy jednowodnej i 0,50 mg lecytyny sojowej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Pomarańczowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o wymiarach 15 x 6 mm, ze znakiem „V” po jednej stronie i „H” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Co-Nortivan 160 mg + 25 mg to jedna tabletki powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu leczniczego. W każdym przypadku, przy dostosowaniu/zwiększaniu dawki poszczególnych składników należy uwzględniać ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych. Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym o ustalonej dawce u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazidem, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej dobrana dla każdego składnika indywidualnie.

Po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie produktem leczniczym Co-Nortivan, a jeśli ciśnienia tętniczego nie udaje się kontrolować, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników do uzyskania dawki maksymalnej 320mg/25mg produktu Co-Nortivan.

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się w ciągu 2 tygodni.

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności dostosowania dawki hydrochlorotiazylu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na składnik produktu leczniczego, walsartan, stosowanie produktu leczniczego Co-Nortivan jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub żółciową marskością wątroby oraz cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Co-Nortivan nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

Produkt nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych

leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednią kontrolę stężenia potasu.

Hydrochlorotiazyd

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

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

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjenci otrzymujący tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, powinni być obserwowani pod kątem objawów świadczących o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej. W rzadkich przypadkach, na początku leczenia produktem Co-Nortivan, u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Co-Nortivan należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi ze stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca lub po przebyciu zawału mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Zasady stosowania produktu Co-Nortivan u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostały ustalone.

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeszczepienie nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Co-Nortivan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie stosować tiazydowe leki moczopędne, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, w tym obrzęku głośni i (lub) krtani, powodującego niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęku twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE. U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast odstawić Co-Nortivan i nie należy podawać go ponownie (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

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

Inne zaburzenia metaboliczne

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

Nadwrażliwość na światło

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMCS, 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 NMCS i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z

możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ciąża

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

Ogólne

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

Jaskra ostra zamykającego się kąta

Stosowanie hydrochlorotiazydu (pochodnej sulfonamidów) związane było z występowaniem reakcji idiosynkrazji, która prowadziła do ostrej, przemijającej krótkowzroczności i jaskry ostrej zamykającego się kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka i zwykle występują w czasie od kilku godzin do tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowym sposobem leczenia jest jak najszybsze odstawienie hydrochlorotiazydu. Jeśli nie jest możliwe ustabilizowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego, może być konieczne rozważenie natychmiastowego leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Czynniki ryzyka rozwoju jaskry ostrej zamykającego się kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

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

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

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

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

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, złe wchłanianie glukozy-galaktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lecytyna

Jeśli pacjent ma nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie może stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

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

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny

II lub tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Ponieważ tiazidy zmniejszają klirens nerkowy litu, ryzyko wystąpienia toksycznego działania litu może być zwiększone podczas stosowania produktu leczniczego Co-Nortivan. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Co-Nortivan może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, AIIRA, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest pewne i jest niewystarczające, by wykluczyć ich stosowanie.

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

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

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) za pomocą AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

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

Leki, których stosowanie jednocześnie z walsartanem nie jest zalecane

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

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

Transportery

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawirem) może zwiększać stężenie walsartanu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia tymi lekami.

Brak interakcji

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu może być nasilone podczas jednoczesnego podawania kaliuretycznych leków moczopędnych, kortykosteroidów, leków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

Jeśli konieczne jest stosowanie tych produktów leczniczych jednocześnie z produktem Co-Nortivan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

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

Hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, jednocześnie z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, w szczególności z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi, ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy

Działanie leków moczopędnych zmniejszające stężenie sodu może być nasilone podczas jednoczesnego podawania leków, takich jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

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

Sole wapnia i witamina D

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynność przytarczyc, nowotwór lub stany zależne od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

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

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

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

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

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego względu może zająć konieczność dostosowania dawki leków, nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Może zająć konieczność zwiększenia dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze, które wpływają na motorykę przewodu pokarmowego

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Z drugiej strony, można oczekiwać, że substancje czynne prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać dostępność biologiczną tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

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

Żywyce jonowymiennne

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu. Może to prowadzić do niepełnego działania terapeutycznego tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazidu i żywicy w taki sposób, że hydrochlorotiazyd podaje się co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po przyjęciu żywic, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.

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)

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

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

Alkohol, barbiturany, leki odurzające

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

Metylodopa

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

Środki kontrastujące z zawartością jodu

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych, dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że ekspozycja na AIIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywiera toksyczny wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

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

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

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem walsartanu HCT na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i laboratoryjnych, występujące częściej po walsartanie z hydrochlorotiazylem niż po placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych ale występujące w związku z podawaniem każdego ze składników osobno.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, poczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Paraestezja
Częstość nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Częstość nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból mięśni
Bardzo rzadko	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach leku

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	

Częstość nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazylem

Hydrochlorotiazyd jest lekiem często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż podawane w produkcie leczniczym Co-Nortivan. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, w monoterapii, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów we krwi (szczególnie po zastosowaniu większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz, pogorszenie stanu metabolicznego 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
Częstość nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata łaknienia, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość 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 o typie toczenia rumieniowatego skórno, uaktywnienie toczenia rumieniowatego skórno
Częstość nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częstość nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, na skutek przedawkowania hydrochlorotiazydu, mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak:

nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe związane z zaburzeniami rytmu serca i skurczami mięśni.

Leczenie

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

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, a następnie szybko uzupełnić sole i płyny.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, walsartan i diuretyki; kod ATC: C09D A03.

Walsartan/hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12.4/7.5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (5.6/2.1 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazylem 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, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (14.6/11.9 mmHg) i walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12.5 mg (12.4/10.4 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8.7/8.8 mmHg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi między 160/25 mg i 160/12.5 mg dawki również osiągnęła istotność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (68%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160/12.5 mg (62%) i walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (17.8/13.5 mmHg) i walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (22.5/15.3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i zarówno hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), i hydrochlorotiazylem w dawce 25mg (12.7/9.3 mg HG) jak i walsartanem w dawce 160 mg (12.1/9.4 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (81%), walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12.5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazylem 12.5mg (41%) i hydrochlorotiazylem 25mg (54%) i walsartanem 160 mg (59%).

W badaniach klinicznych, w których podawano walsartan z hydrochlorotiazylem, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów otrzymujących 25 mg hydrochlorotiazylu niż u pacjentów leczonych 12,5 mg hydrochlorotiazylu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem, działanie hydrochlorotiazylu polegające na zmniejszaniu stężenia potasu było osłabione pod wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

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

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp AT₁ receptora, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować nieblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował receptory dla innych hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji układu krążenia.

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

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

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (grupa walsartanu: 58 µg/min; grupa amlodypiny: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi < 120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -9,1 µg/min)

u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9 $\mu\text{g}/\text{min}$) u pacjentów leczonych amlodypiną, pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach. W badaniu DROP (ang. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi =150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w aspekcie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego w grupie leczonej walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% w grupie leczonej walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160- 320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

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

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

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

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, będący głównym miejscem wiązania, odpowiedzialnym za moczopędne działanie tiazydów oraz hamowanie transportu zwrotnego NaCl w dystalnych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu błonowego ko-transportera jonów Na^+ i Cl^- , prawdopodobnie na drodze kompetycyjnego blokowania miejsca wiążącego jony Cl^- , co oddziałuje na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośredni efekt polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a efekt pośredni to zmniejszenie objętości osocza wskutek opisanego działania moczopędnego, co prowadzi ostatecznie do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu, zwiększenia utraty potasu z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. W zależności pomiędzy reniną i aldosteronem pośredniczy angiotensyna II, a

więc, podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu samego hydrochlorotiazydu.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100 000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan/hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazydu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega istotnym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazydu. Wspomniana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe leczenia skojarzonego, większe niż po zastosowaniu każdego ze składników w monoterapii lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($T_{1/2\alpha} < 1$ h i $T_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i z moczem (około 13%

dawki), głównie w postaci niezmienionej substancji czynnej. Po podaniu dożylnym całkowity klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu dawki doustnej następuje szybko (T_{max} około 2 h). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, jeśli występuje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4–8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40–70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 1,8-krotność kumulacji w osoczu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej substancji czynnej.

Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza, a jego okres półtrwania wynosi średnio od 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernym przesączaniu i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu leczniczego Co-Nortivan nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) w zakresie 30–70 ml/min.

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

W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie maksymalne stężenie w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone, a wydalanie z moczem jest zmniejszone. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie hydrochlorotiazydu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na walsartan była niemal dwukrotnie większa 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). Choroba wątroby nie ma znamiennego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zmiany wywołane stosowaniem produktu złożonego w badaniach toksyczności przewlekłej są najprawdopodobniej spowodowane przez walsartan wchodzący w skład produktu. Narządem docelowym, w którym objawiała się toksyczność były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozetów niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (nefropatii i nacieków bazofilowych w kanalikach nerkowych, zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwiększenia objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu od dawki 30 mg/kg mc./dobę walsartanu w skojarzeniu z 9 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u szczurów oraz 10 + 3 mg/kg mc./dobę u marmozetów), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9- i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. U marmozetów dawki te odpowiadają 0,3- i 1,2-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na m² pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg).

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

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

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

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem nie było badane pod kątem ewentualnego działania mutagennego, klastogennego (zdolność do uszkodzania chromosomów) lub rakotwórczego, ponieważ

nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie dostarczyły dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K29-K32
Talk
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blister: 30 miesięcy
Pojemnik: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik:

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

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

16602

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.09.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2018-11-30