

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Dipper, 80 mg+12,5 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 160 mg+12,5 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 160 mg+25 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 320 mg+12,5 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 320 mg+25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Tabletki 80 mg+12,5 mg

Każda tabletkę zawiera 80 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 160 mg+12,5 mg

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 160 mg+25 mg

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 320 mg+12,5 mg

Każda tabletkę zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 320 mg+25 mg

Każda tabletkę zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

#### Tabletki 80 mg+12,5 mg

Jasnopomarańczowa, owalna, lekko wypukła tabletkę powlekana z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „HGH” po jednej stronie i „CG” po drugiej stronie.

#### Tabletki 160 mg+12,5 mg

Ciennoczerwona, owalna, lekko wypukła tabletkę powlekana z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „HHH” po jednej stronie i „CG” po drugiej stronie.

#### Tabletki 160 mg+25 mg

Brązowo-pomarańczowa, owalna, lekko wypukła tabletkę powlekana z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „HXH” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

#### Tabletki 320 mg+12,5 mg

Różowa, owalna tabletkę powlekana ze skośną krawędzią, z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „NVR” po jednej stronie i „HIL” po drugiej stronie.

## Tabletki 320 mg+25 mg

Żółta, owalna tabletką powlekana ze skońną krawędzią, z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „NVR” po jednej stronie i „CTI” po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Produkt Co-Dipper o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Co-Dipper jest 1 tabletką raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie poszczególnych składników produktu. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych, w każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników leku złożonego stosując kolejną, większą dawkę.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane samym walsartanem lub hydrochlorotiazylem, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię produktem złożonym o ustalonej dawce. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników leku złożonego.

Po rozpoczęciu leczenia oraz w przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego, należy dokonać oceny reakcji klinicznej pacjenta na produkt Co-Dipper. Dawkę produktu leczniczego można zwiększyć do maksymalnych wartości dawki obu jego składników (320 mg+25 mg).

Istotne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie uzyskuje się u większości pacjentów w ciągu 4 tygodni leczenia. Jednak, u niektórych pacjentów konieczne może być leczenie trwające 4 do 8 tygodni, co należy brać pod uwagę podczas zwiększania dawki.

Jeśli po 8 tygodniach leczenia produktem Co-Dipper (320 mg+25 mg) nie obserwuje się istotnej dodatkowej korzyści, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR)  $\geq 30$  ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Ze względu na obecność hydrochlorotiazylu stosowanie produktu Co-Dipper jest przeciwwskazane 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 lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). Dostosowanie u nich dawki hydrochlorotiazylu nie jest konieczne. Ze względu na obecność walsartanu stosowanie produktu Co-Dipper u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub marskością wątroby i zastojem żółci jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazylem nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### Sposób podawania

Produkt Co-Dipper można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wodą.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.5 i 5.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

#### *Walsartan*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą zwiększyć stężenie potasu (m.in. z heparyną). Należy kontrolować stężenie potasu.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, opisywano występowanie hipokaliemii. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, wiąże się z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezarii. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zmniejsza się wydalanie wapnia, które może spowodować hiperkalcemię.

Podobnie, jak u każdego pacjenta otrzymującego leki moczopędne, należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy kliniczne zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. na skutek przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Co-Dipper może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym.

### Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE wiązało się z wystąpieniem skąpomoczu i (lub) postępującą azotemią, a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Kontrola stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Nie ustalono

bezpieczeństwa stosowania produktu Co-Dipper u pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca. Nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron również stosowanie produktu Co-Dipper może powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu złożonego nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Walsartanu z hydrochlorotiazylem nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie należy leczyć produktem Co-Dipper ze względu na brak aktywności układu renina-angiotensyna.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą (ang. HOCM - hypertrophic obstructive cardiomyopathy).

#### Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wskaźnikiem GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz punkt 4.2). Jeśli produkt Co-Dipper stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

#### Przeszczepienie nerki

Obecnie brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu Co-Dipper u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci produkt Co-Dipper należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż niewielkie zaburzenia równowagi wodnej i elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu Co-Dipper należy natychmiast przerwać i nigdy już nie stosować u niego walsartanu z hydrochlorotiazylem (patrz punkt 4.8).

#### Toczeń rumieniowaty układowy

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazylu, opisywano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia tocznia rumieniowatego układowego.

#### Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyl, mogą zmieniać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia przez nerki i powodować przemijające, niewielkie zwiększenie jego stężenia w surowicy, bez jawnych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

### Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie terapii. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### Uwagi ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej nadwrażliwość na inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są częstsze u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową.

### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należy nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, występujące zwykle w okresie od kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym postępowaniem jest możliwie szybkie odstawienie hydrochlorotiazidu. Jeśli ciśnienie w gałce ocznej pozostaje nieopanowane, może być konieczne rozważenie pilnej interwencji medycznej lub chirurgicznej. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może być uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

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

### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

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

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych

skóry, jak ograniczanie narażenia 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).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje związane zarówno z walsartanem, jak i hydrochlorotiazydem

##### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

##### *Lit*

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz jego toksyczności. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, zastosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem może dodatkowo zwiększyć ryzyko jego działania toksycznego.. Jeśli jednoczesne stosowanie obu leków jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

##### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

##### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Walsartan z hydrochlorotiazydem może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (tj. guanetydyna, metylodopa, leki rozszerzające naczynia krwionośne, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny, leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanału wapniowego i inhibitory wychwyty zwrotnego dopaminy).

##### *Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. noradrenalina, adrenalina):*

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

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

NLPZ mogą osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie zarówno antagonistów angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu. Ponadto jednoczesne stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkaliemii. Dlatego na początku leczenia zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, a także odpowiednie nawodnienie pacjenta.

#### Interakcje związane z walsartanem

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory ACE lub aliskiren

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

*Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne substancje, które mogą zwiększyć stężenie potasu*

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

### *Transportery*

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz kanalikowego transportera MRP2 w wątrobie. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (tj. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera kanalikowego (tj. rytonawir) może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan. Należy odpowiednio kontrolować stan pacjenta na początku lub po zakończeniu skojarzonego stosowania z tymi lekami.

### Brak interakcji

W badaniach interakcji walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną i glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wykazywać interakcje z hydrochlorotiazidem zawartym w produkcie leczniczym (patrz interakcje związane z hydrochlorotiazidem).

### Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazynu

#### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Działanie hydrochlorotiazynu zmniejszające stężenie potasu we krwi mogą nasilać jednocześnie stosowane leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne. Jeśli wymienione leki mają być zastosowane z produktem złożonym, zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

##### *Produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko hipokaliemii, hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, jeśli jednocześnie podawane są produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, zwłaszcza leki przeciwartmicyczne klasy Ia i III oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne.

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy*

Działanie leków moczopędnych zmniejszające stężenie sodu we krwi mogą nasilać jednocześnie stosowane leki, takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego ich stosowania.

##### *Glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia, jako działania niepożądane wywołane stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca spowodowanych przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

##### *Sole wapnia i witamina D*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazynu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych i soli wapnia może spowodować u predysponowanych pacjentów (np. z nadczynnością tarczycy, chorobą nowotworową lub stanami, w rozwoju których uczestniczy witamina D) wystąpienie hiperkalcemii w wyniku zwiększenia wchłaniania zwrotnego wapnia w kanalikach nerkowych.

##### *Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez czynnościową niewydolność nerek, która może wystąpić po zastosowaniu hydrochlorotiazydu.

#### *Leki beta-adrenolityczne oraz diazoksyd*

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

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfipirazon i allopuryinol)*

Może być konieczne dostosowanie dawki produktów zwiększających wydalanie kwasu moczowego, gdyż hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

#### *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę przewodu pokarmowego*

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych na skutek osłabienia motoryki przewodu pokarmowego i wolniejszego opróżniania żołądka. Odwrotnie, przewiduje się, że leki o działaniu prokinetycznym (takie jak cyzapryd) mogą zmniejszyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

#### *Amantadyna*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych amantadyny.

#### *Żywice jonowymiennie*

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych (w tym hydrochlorotiazydu), co może spowodować subterapeutyczne ich działanie. Jednak podawanie hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed podaniem żywicy lub 4 do 6 godzin po jej podaniu powinno zminimalizować tę interakcję.

#### *Leki cytotoksyczne*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych (tj. cyklofosfamid, metotreksat) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

#### *Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

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

#### *Cyklosporyna*

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz dny moczanowej.

#### *Alkohol, barbiturany i leki nasenne*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które również zmniejszają ciśnienie tętnicze (np. przez zmniejszenie aktywności układu współczulnego OUN lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia) może nasilić niedociśnienie ortostatyczne.

#### *Metylodopa*

Istnieją pojedyncze doniesienia na temat niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących jednocześnie metylo dopę i hydrochlorotiazyd.

#### *Jodowe środki kontrastujące*

W przypadku odwodnienia na skutek stosowania leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko



ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących. Przed ich podaniem należy nawodnić pacjenta.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

###### *Walsartan*

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, ale podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

###### *Hydrochlorotiazyd*

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, zwłaszcza w jej pierwszym trymestrze, jest ograniczone, a badania na zwierzętach niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu sprawia, że lek stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu i noworodka m.in. żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

##### Karmienie piersią

Brak dostępnych informacji na temat stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu Co-Dipper w okresie karmienia piersią. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu walsartanu lub hydrochlorotiazydu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu walsartanu z hydrochlorotiazydem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane opisywane w trakcie badań klinicznych i w badaniach diagnostycznych, a także pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu i przedstawione niżej zgodnie

z klasyfikacją układów i narządów, występowały częściej po podaniu walsartanu z hydrochlorotiazylem niż po podaniu placebo. Podczas leczenia walsartanem z hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się ze stosowaniem każdego ze składników produktu złożonego osobno, a których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (występujące najczęściej jako pierwsze), stosując następujące definicje: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (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 działań niepożądanych walsartanu z hydrochlorotiazylem*

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Odwodnienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezje
Częstość nieznana	Omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Szumy uszne
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
Częstość nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo rzadko	Biegunka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często	Bóle mięśni
Bardzo rzadko	Bóle stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
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 dotyczące poszczególnych składników produktu leczniczego

Działania niepożądane opisywane uprzednio w związku ze stosowaniem poszczególnych składników produktu złożonego mogą być działaniami niepożądanymi produktu Co-Dipper, nawet jeśli nie były obserwowane w przebiegu badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

*Tabela 2. Częstość działań niepożądanych walsartanu*

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/alergiczne, w tym choroba posurowicza

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Ból brzucha
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Niewydolność nerek

*Tabela 3. Częstość działań niepożądanych hydrochlorotiazydu*

Hydrochlorotiazyd był szeroko stosowany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Co-Dipper. Wymienione działania niepożądane opisywano u pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, w monoterapii:

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z płamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (głównie po zastosowaniu większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, glukozuria i pogorszenie cukrzycowego statusu metabolicznego
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Częstość nieznana	Ostra jaskra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie i obrzęk płuc Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Utrata łaknienia, lekkie nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Pokrzywka i inne postaci wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń powodujące martwicę i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, skórne reakcje przypominające tocznię rumieniowatą, wznowa skórnej postaci tocznia rumieniowatego
Częstość nieznana	Rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Częstość nieznana	Gorączka, astenia
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Skurcz mięśni
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Impotencja
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Częstość nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)*

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, a to z kolei może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto po przedawkowaniu hydrochlorotiazydu mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia gospodarki elektrolitowej związane z zaburzeniami czynności serca i skurczami mięśni.

### Leczenie

Postępowanie lecznicze zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów.

Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i szybko wyrównać niedobór soli i objętość krwi krążącej.

W przeciwieństwie od hydrochlorotiazydu, walsartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy ze względu na silne wiązanie z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia antagonistów angiotensyny II z lekami moczopędnymi.  
Walsartan w połączeniu z lekami moczopędnymi.

Kod ATC: C09DA03

#### Walsartan + hydrochlorotiazyd

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (14,9/11,3 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (80 mg+12,5 mg) w porównaniu z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg+12,5 mg (60%) w porównaniu z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (25%) i hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (27%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym walsartanem w dawce 80 mg, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd 80 mg+12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanu w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg+12,5 mg (51%) w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazylem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (16,5/11,8 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (80 mg+12,5 mg) w porównaniu do placebo (1,9/4,1 mmHg), a także do hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) oraz walsartanu w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg+12,5 mg (64%) w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazylem (41%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (12,4/7,5 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (160 mg+12,5 mg) w porównaniu z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie tętnicze <140/90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mmHg, lub ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160 mg+12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (25%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym walsartanem w dawce 160 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan

i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i w dawce 160 mg+12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w zmniejszeniu ciśnienia tętniczego między produktem złożonym w dawce 160 mg+25 mg a 160 mg+12,5 mg również uzyskała istotność statystyczną. Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (68%) i 160 mg+12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i w dawce 160 mg+25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu do placebo (1,9/4,1 mmHg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazidu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazidu w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanu w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (81%) i w dawce 160 mg+12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią: hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) oraz walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym walsartanem w dawce 320 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 320 mg+25 mg (15,4/10,4 mmHg), jak i w dawce 320 mg+12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Różnica w zmniejszeniu ciśnienia tętniczego między produktem złożonym w dawce 320 mg+25 mg a 320 mg+12,5 mg również uzyskała istotność statystyczną. Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg+25 mg (75%) i 320 mg+12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 320 mg+12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i w dawce 320 mg+25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu do placebo (7,0/5,9 mmHg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazidu w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazidu w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanu w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg+25 mg (85%) i w dawce 320 mg+12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i monoterapią: hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) oraz walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, stwierdzono zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie to występowało częściej u pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg niż w dawce 12,5 mg. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazidu zmniejszające stężenie potasu było osłabione przez oszczędzające potas działanie walsartanu.

Nie jest obecnie znany korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania epidemiologiczne

wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z tych przyczyn.

### Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT<sub>1</sub> może pobudzać niezablokowany receptor AT<sub>2</sub>, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Nie wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej istotnej roli w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. Z tego względu wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. 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 leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ( $p < 0,05$ ).

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w ciągu 4 do 6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki. Podczas wielokrotnego podawania maksymalne zmniejszenie ciśnienia po podaniu dowolnej dawki uzyskuje się na ogół w ciągu 2 do 4 tygodni i utrzymuje się ono w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem powoduje znaczące, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Nagłe odstawienie walsartanu nie wiązało się z wystąpieniem nadciśnienia „z odbicia” lub innymi działaniami niepożądanymi.

Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie nerkowe albuminy. Badanie MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniało wpływ walsartanu (w dawkach od 80 do 160 mg/dobę) na nerkowe wydalanie albuminy (ang. urinary albumin excretion – UAE) w porównaniu z amlodypiną (w dawkach od 5 do 10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120$  µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się w grupie otrzymującej walsartan o 42% ( $p < 0,001$ ) (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) w grupie otrzymującej amlodypinę, mimo podobnego stopnia zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach. Ponadto badanie DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) oceniało skuteczność walsartanu w zmniejszeniu wartości UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio 102 µg/min; 20-700 µg/min) i prawidłową czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy 80 µmol/l). Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymujących przez 30 tygodni walsartan w dawce, odpowiednio, 160 mg, 320 mg i 640 mg na dobę. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejsza nerkowe wydalanie albuminy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach leczenia procentowa zmiana wartości UAE była znacząco zmniejszona w stosunku do wartości początkowych - o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95%CI: 22 do 47%) i o 44% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Wysznuło wniosek, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 walsartan w dawce od 160 mg do 320 mg powoduje klinicznie istotne zmniejszenie wartości UAE.

### Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonistę receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

### Hydrochlorotiazyd

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , prawdopodobnie przez mechanizm konkurencji o miejsca  $\text{Cl}^-$ , co wpływa na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów. Działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równych ilościach, zaś działanie pośrednie jest działaniem moczopędnym i zmniejszającym objętość osocza. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu i zwiększenia wydalania potasu w moczu i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc, podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż obserwowane podczas monoterapii hydrochlorotiazylem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  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 hydrochlorotiazylu zmniejsza się o około 30%, jeśli podawany jest razem z walsartanem. Jednoczesne podanie hydrochlorotiazylu nie wpływa znacząco na kinetykę walsartanu. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na skojarzone stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazylu, gdyż w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego, które było większe niż uzyskiwane po podaniu każdego ze składników osobno lub po podaniu placebo.

### Walsartan

#### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 do 4 godzin. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli lek po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Ponieważ zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne zmniejszenie działania leczniczego, walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

#### *Dystrybucja*

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

#### *Metabolizm*

Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż zaledwie 20% podanej dawki wykrywane jest w postaci metabolitów. W osoczu wykryto obecność hydroksymetabolitu w małych stężeniach (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest aktywny farmakologicznie.

#### *Wydalenie*

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Wydalany jest głównie w postaci niezmienionej poprzez żółć z kałem (około 83% dawki) i drogą nerkową w moczu (około 13% dawki). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/godzinę, a klirens nerkowy 0,62 l/godzinę (co stanowi około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Hydrochlorotiazyd

#### *Wchłanianie*

Wchłanianie hydrochlorotiazylu po podaniu doustnym przebiega szybko ( $t_{max}$  wynosi około 2 godzin). Zwiększenie średniej wartości pola pod krzywą AUC przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawek w zakresie terapeutycznym. Pokarm w niewielkim stopniu (jeśli w ogóle) wpływa na wchłanianie hydrochlorotiazylu. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazylu po podaniu doustnym wynosi 70%.

#### *Dystrybucja*

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4 do 8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd wiąże się w krążeniu z białkami surowicy (40-70%), głównie z albuminą. Ponadto hydrochlorotiazyd kumuluje się w erytrocytach w ilości około 3 razy większej niż w osoczu.

#### *Eliminacja*

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Usuwany jest z osocza z końcowym okresem półtrwania wynoszącym średnio od 6 do 15 godzin. Kinetyka hydrochlorotiazylu nie zmienia się po podaniu wielokrotnym, a przy dawkowaniu raz na dobę

kumulacja jest minimalna. Ponad 95% wchłoniętej dawki hydrochlorotiazydu wydalane jest w postaci niezmięnionej w moczu. Klirens nerkowy tworzą bierne przesączanie oraz czynne wydzielanie do kanalika nerkowego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to jakiegokolwiek znaczenia klinicznego.

Ograniczona ilość danych sugeruje zmniejszony klirens ustrojowy hydrochlorotiazydu u osób w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym od 30 do 70 ml/min, leczonych zalecaną dawką produktu Co-Dipper, zmiana dawki nie jest konieczna.

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i u pacjentów poddawanych dializie. Walsartan jest w dużym stopniu związany z białkami osocza i nie może być usunięty metodą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można tą metodą usunąć.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średnie maksymalne stężenia w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone, a szybkość wydalania w moczu zmniejszona. U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zwiększenie 8-krotne. Stosowanie hydrochlorotiazydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W badaniu farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) do umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na walsartan była prawie dwukrotnie większa niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Potencjalną toksyczność podanego doustnie produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem oceniano w badaniach trwających do 6 miesięcy u szczurów i marmozet (małp szerokonosych). Nie stwierdzono żadnych działań, które wykluczałyby stosowanie produktu u ludzi w dawkach leczniczych.

W badaniach toksyczności przewlekłej przyczyną zmian obserwowanych po podaniu produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd jest najprawdopodobniej walsartan. W badaniach tych narządem docelowym były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Podanie produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (30 mg/kg mc./dobę walsartanu + 9 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 mg/kg mc./dobę walsartanu + 3 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u marmozet) powodowało uszkodzenie nerek (nefropatia z naciekami bazofili w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia w osoczu mocznika i kreatyniny oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu), prawdopodobnie na skutek zmian hemodynamiki w nerkach. Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi (ang. maximum recommended human dose - MRHD) dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te były 0,3 i 1,2 raza większe od MRHD. Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę

u pacjenta o masie ciała 60 kg.

Duże dawki produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (100 mg+31 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 30 mg+9 mg/kg mc./dobę u marmozet) zmniejszyły parametry czerwonekrwinkowe (liczbę krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu). Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 3- i 12-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te były 0,9 i 3,5 raza większe od MRHD. Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

U marmozet obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka po zastosowaniu produktu w dawce 30+9 mg/kg mc./dobę. Produkt złożony powodował również hiperplazję tętniczek aferentnych w nerkach (po zastosowaniu dawek 600+188 mg/kg mc./dobę u szczurów i 30+9 mg/kg mc./dobę u marmozet). Dawki podawane marmozetom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U szczurów dawki te były 18 i 73 razy większe od MRHD. Odpowiada to dawce doustnej walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

Wydaje się, że opisane wyżej działania są skutkiem działania farmakologicznego dużych dawek walsartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występują również podczas stosowania inhibitorów ACE. Wydaje się również, że opisane zjawiska nie mają znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach leczniczych u ludzi.

Nie badano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, gdyż nie ma dowodów na interakcję pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak w badaniach prowadzonych oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie wykazano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego.

U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładały dawkę doustną 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki uzyskano po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, szczurom i królikom. W badaniach dotyczących rozwoju embrionalnego i płodowego u szczurów i królików (segment II) po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie wykazano działania teratogennego, jednak obserwowano działanie toksyczne dla płodów związane z działaniem toksycznym dla matek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### Tabletki 80 mg+12,5 mg

*Otoczka*  
Hypromeloza  
Makrogol 8000  
Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tabletki 160 mg+12,5 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 8000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tabletki 160 mg+25 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tabletki 320 mg+12,5 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tabletki 320 mg+25 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

*Tabletki 80 mg+12,5 mg, 160 mg+12,5 mg, 160 mg+25 mg*

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

*Tabletki 320 mg+12,5 mg, 320 mg+25 mg*

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań:

Jedno opakowanie zawiera 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tabletki 80 mg+12,5 mg	Pozwolenie nr 17655
Tabletki 160 mg+12,5 mg	Pozwolenie nr 17656
Tabletki 160 mg+25 mg	Pozwolenie nr 17657
Tabletki 320 mg+12,5 mg	Pozwolenie nr 17658
Tabletki 320 mg+25 mg	Pozwolenie nr 17659

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.01.2017 r.

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

17.03.22 r.