

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.  
Czerwona, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana, o średnicy 9,5 mm, z wytłoczeniem „VH” na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Co-Bespres to jedna tabletkę powlekana raz na dobę. Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych. W każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej oddzielnie określona dla poszczególnych substancji czynnych.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na podawanie produktu leczniczego Co-Bespres, a jeśli ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę produktu leczniczego można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki poszczególnych substancji czynnych, do uzyskania dawki maksymalnej 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalne działanie jest obserwowane w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki.

##### Szczególne populacje

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)  $\geq 30$  ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Co-Bespres jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR  $< 30$  ml/min) oraz u pacjentów, u których występuje bezmocz (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 zmiany dawki hydrochlorotiazydu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu Co-Bespres jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmiany dawki u osób w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania produktu Co-Bespres u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności.

#### Sposób podawania

Co-Bespres może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku; tabletkę należy popijać wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne produkty lecznicze będące pochodnymi 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 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-Bespres z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, 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 suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy odpowiednio kontrolować stężenia potasu we krwi.

##### *Hydrochlorotiazyd*

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu opisywano przypadki hipokaliemii. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do 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

Pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, należy obserwować czy nie występują objawy świadczące o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej.

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Co-Bespres 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-Bespres należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

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

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Badanie pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawałach mięśnia sercowego powinno zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu złożonego walsartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone.

Dlatego nie można wykluczyć, że również stosowanie produktu Co-Bespres może być związane z zaburzeniami czynności nerek z powodu hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nie należy stosować produktu Co-Bespres u tych pacjentów.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu Co-Bespres nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, bądź zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, ponieważ stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy może być zwiększone u tych pacjentów.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Co-Bespres nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem ponieważ układ renina-angiotensyna nie jest pobudzany 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 krwionośne, 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.

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Stan po przeszczepieniu nerki

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Co-Bespres należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków tiazydowych pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej

### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów, u których stosowano walsartan, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE). U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Co-Bespres i nie podawać go ponownie (patrz punkt 4.8).

### Toczeń rumieniowaty układowy

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

### Inne zaburzenia metaboliczne

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

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia.

Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań oceniających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

### Nadwrażliwość na światło

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

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować 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.

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

Stosowanie hydrochlorotiazydu, będącego sulfonamidem, może powodować reakcję idiosynkratyczną, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą przemijającą krótkowzroczność oraz ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazydu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć natychmiastową pomoc medyczną lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć alergia 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.

### 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 hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazylu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Co-Bespres i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazylu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazylu wystąpił ARDS.

### Informacja o substancji pomocniczej:

#### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### Interakcje związane zarówno z walsartanu jak i hydrochlorotiazylem

#### Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

#### *Lit*

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II i tiazydami, w tym hydrochlorotiazylem. Ponieważ klirens nerkowy litu jest zmniejszany przez tiazidy, Co-Bespres może prawdopodobnie dodatkowo jeszcze zwiększać ryzyko toksyczności litu.

Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

##### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Co-Bespres może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metyldopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia i bezpośrednich inhibitorów reniny).

##### *Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)*

Możliwe osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające, 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 przeciwnadciśnieniowe działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazidu, gdy leki te podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu złożonego walsartan/hydrochlorotiazyd 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) z lekami z grupy ARB, ACEI i aliskirenem*

Dane badania kliniczne 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).

#### Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

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

Jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

##### *Białka transportujące*

Wyniki badania metodą *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwytu OATP1B1/ OATP1B3 i wątrobowego transportera wyrzutu MRP2. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie zostało ustalone. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwytu (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększać stężenie walsartanu w osoczu. Należy zachować szczególną ostrożność rozpoczynając oraz kończąc jednoczesne podawanie tych leków.

##### *Brak interakcji*

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu 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-Bespres (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu).

## Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

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

Działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu w surowicy krwi może być nasilone podczas jednoczesnego podawania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, leków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków ze skojarzeniem walsartanu i hydrochlorotiazydu zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

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

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

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

Działanie leków moczopędnych zmniejszające stężenia sodu w osoczu, może być nasilone podczas jednoczesnego podawania leków, takich jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

#### *Glikozydy naparstnicy*

Jako działanie niepożądane może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydy, co sprzyja 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 i soli wapnia może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi jej wystąpieniu (np. nadczynnością przytarczyc, nowotworami złośliwymi lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

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

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Należy zachować ostrożność podając metforminę z powodu ryzyka 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 zwiększające stężenie glukozy diazoksydu.

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego konieczne może być dostosowanie dawki leków nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem.

Konieczne może być zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

*Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego*

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może ulec zwiększeniu pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i tempa opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów

*Amantadyna*

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

*Żywyce jonowymienne*

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazidu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazidu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, może potencjalnie zminimalizować interakcję.

*Leki cytotoksyczne*

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

*Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

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

*Cyklosporyna*

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.

*Alkohol, barbiturany lub opioidy*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych 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.

*Metyldopa*

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone metyldopą i hydrochlorotiazidem.

*Środki kontrastujące z zawartością jodu*

U pacjentów odwodnionych na skutek stosowania leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

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

*Ciąża*

*Walsartan*

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego



zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

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

Noworodki, których matki stosowały AIIRA, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu 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 małopłytkowość.

#### *Karmienie piersią*

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyl przenika do mleka kobiet karmiących. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Co-Bespres w okresie karmienia piersią. Preferuje się alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Co-Bespres na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn 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 zastosowaniu walsartanu z hydrochlorotiazylem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione poniżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników podanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), 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.

#### Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem / hydrochlorotiazylem

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Niezbyt często Odwodnienie

**Zaburzenia układu nerwowego**

Niezbyt często Perestezje  
Bardzo rzadko Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego  
Nieznana Omdlenie

**Zaburzenia oka**

Niezbyt często Niewyraźne widzenie

**Zaburzenia ucha i błędnika**

Niezbyt często Szumy uszne

**Zaburzenia naczyniowe**

Niezbyt często Niedociśnienie

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Niezbyt często Kaszel  
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**

Nieznana Zaburzenia czynności nerek

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Niezbyt często Uczucie zmęczenia

**Badania diagnostyczne**

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

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach produktu leczniczego

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej podczas oddzielnego stosowania poszczególnych substancji czynnych mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Co-Bespres, nawet, jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Nieznana Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość

**Zaburzenia układu immunologicznego**

Nieznana Inne reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, w tym choroba posurowicza

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Nieznana Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia

**Zaburzenia ucha i błędnika**

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

**Zaburzenia naczyniowe**

Nieznana Zapalenie naczyń krwionośnych

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Niezbyt często Ból brzucha

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Nieznana Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Nieznana Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Nieznana Niewydolność nerek

## Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazydem

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

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

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, niewydolność szpiku kostnego

Nieznana Niedokrwistość aplastyczna

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko Reakcje nadwrażliwości

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo często Hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów we krwi (zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek)

Często Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia

Rzadko Hiperkalcemia, hiperglikemia, glikozuria i pogorszenie się stanu metabolicznego w przebiegu cukrzycy

Bardzo rzadko Zasadowica hipochloremiczną

### **Zaburzenia psychiczne**

Rzadko Depresja, zaburzenia snu

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Rzadko Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja

### **Zaburzenia oka**

Rzadko Zaburzenia widzenia

Nieznana Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra jaskra zamkniętego kąta, ostra krótkowzroczność

### **Zaburzenia serca**

Rzadko Zaburzenia rytmu serca

### **Zaburzenia naczyniowe**

Często Niedociśnienie ortostatyczne

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Bardzo rzadko Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Często Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty

Rzadko Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym, biegunka

Bardzo rzadko Zapalenie trzustki

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Rzadko Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Nieznana Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często Pokrzywka i inne postaci wysypki

Rzadko Uczulenie na światło

Bardzo rzadko Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, skórne reakcje o typie tocznia rumieniowatego, uaktywnienie skórnej postaci tocznia

Nieznana rumieniowatego

Rumień wielopostaciowy

## **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Nieznana Gorączka, astenia

## **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **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 kurczami 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 powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd może być usuwany tą drogą.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści receptorów angiotensyny II i diuretyki, walsartan i leki moczopędne

Kod ATC: C09D A03

### Walsartan/hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg

(5,6/2,1 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o  $\geq 20$  mmHg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o  $\geq 10$  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, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i leczenia skojarzonego 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 pomiędzy dawkami 160/25 mg a 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z 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 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz 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  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 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 receptora AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT<sub>1</sub> przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT<sub>2</sub>, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania 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 stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory 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 statystycznie 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 suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie 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 krwi 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 krwi jest osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiągnięte w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem 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 z moczem. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin z moczem (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 (walsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodypina: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ( $p < 0,001$ ) o 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) 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 z hydrochlorotiazydem, 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 zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło statystycznie zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego przy leczeniu walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% przy leczeniu 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.

*Inne: Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy 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 dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , prawdopodobnie w drodze konkurencji o miejsca  $\text{Cl}^-$ , wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a działanie pośrednie to działanie moczopędne, zmniejszające objętość osocza, a w rezultacie zwiększające aktywność reninową osocza, zwiększające wydzielanie aldosteronu, zwiększające wydalanie potasu z moczem i zmniejszające stężenie 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 po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazydem.

### *Nieczerniakowy nowotwór złośliwy 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 1 724 626 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 znacznym 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 ( $C_{max}$ ) 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 brak rozległej dystrybucji w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

#### *Biotransformacja*

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

#### *Wydalenie*

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i z moczem (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym 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 hydrochlorotiazynu po podaniu dawki doustnej następuje szybko ( $t_{max}$  około 2 h). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą AUC jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazynu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazynu 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 3-krotność stężenia w osoczu.

#### *Wydalenie*

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



### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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 Co-Bespres nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) wynoszącym 30–70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Co-Bespres 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 stężenia w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. 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, narażenie na walsartan było niemal dwukrotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem była oceniana u szczurów i marmozet w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie odkryto 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 marmozet niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (neuropatii 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 marmozet), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> 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 hydrochlorotiazylem 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 marmozet). Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3,0 i 12-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylem zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylem zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazylem u pacjenta ważącego 60 kg.).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc./dobę). Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazylem 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 marmozet). Dawki te stosowane u marmozet stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylem zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylem zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazylem u pacjenta ważącego 60 kg.).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołwanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z 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 hydrochlorotiazylem nie było badane pod kątem ewentualnego działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazylem, nie wykazując dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> 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 hydrochlorotiazylem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazylem u szczurów i królików nie stwierdzono 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**

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)  
Krospowidon  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian

*Otoczka:* Opadry 03F25380 red  
Hypromeloz  
Makrogol 8000

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysty blister PVC/PE/PVDC/Aluminium

Wielkość opakowań: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Opakowanie szpitalne: 56, 98 i 280 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18329

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

07.06.2011 r.

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

Kwiecień 2023 r.