

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valtap HCT, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Valtap HCT, 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Valtap HCT, 320 mg + 12,5 mg:
Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Valtap HCT, 320 mg + 25 mg:
Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Valtap HCT, 320 mg + 12,5 mg:
Każda tabletki powlekana 320 mg + 12,5 mg zawiera 156,38 mg laktozy jednowodnej oraz 1,01 mg lecytyny (zawiera olej sojowy).

Valtap HCT, 320 mg + 25 mg:
Każda tabletki powlekana 320 mg + 25 mg zawiera 143,88 mg laktozy jednowodnej oraz 1,01 mg lecytyny (zawiera olej sojowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Valtap HCT, 320 mg + 12,5 mg:
Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, 18,9 x 7,5 mm, oznaczone literą „V” na jednej stronie i literą „H” na drugiej.

Valtap HCT, 320 mg + 25 mg:
Żółte, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, 18,9 x 7,5 mm, z linią podziału na górze i po bokach tabletki, oznaczone literą „V” na jednej stronie i literą „H” na drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony Valtap HCT jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Valtap HCT to jedna tabletką powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W każdym przypadku, przy zwiększaniu dawki poszczególnych składników należy uwzględniać ryzyko niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym o ustalonej dawce u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej dobrana dla każdego składnika indywidualnie. Po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie produktem Valtap HCT, a jeśli ciśnienia tętniczego nie udaje się kontrolować, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników do uzyskania dawki maksymalnej Valtap HCT 320 mg + 25 mg.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalny efekt jest obserwowany w ciągu 4 tygodni. Jednak, u niektórych pacjentów wymagany okres leczenia może wynosić od 4 do 8 tygodni. Należy wziąć to pod uwagę przy dostosowaniu dawki.

Jeśli po 8 tygodniach nie ma odpowiedniego, dodatkowego działania produktu Valtap HCT 320 mg + 25 mg, należy rozważyć leczenie dodatkowym lub alternatywnym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, ang. Glomerular Filtration Rate, GFR ≥ 30 ml/min). Ze względu na składnik produktu – hydrochlorotiazyl, Valtap HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min i bezmocz) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (patrz punkt 4.4). Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania hydrochlorotiazylu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na składnik produktu – walsartan, Valtap HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub z marskością żółciową wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie zaleca się stosowania produktu Valtap HCT u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Valtap HCT może być stosowany niezależnie od posiłku; produkt należy popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na inne produkty lecznicze będące pochodnymi sulfonamidów, soję, orzechy 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 Valtap HCT z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

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 kontrolować stężenie potasu.

Hydrochlorotiazyd

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

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia. Może to 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) pacjenci odwodnieni

Pacjenci przyjmujący tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd powinni być monitorowani pod kątem objawów klinicznych wskazujących na zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej.

W rzadkich przypadkach, po rozpoczęciu leczenia walsartanem z hydrochlorotiazydem 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 Valtap HCT należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

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

U pacjentów, 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 zawale mięśnia sercowego powinno zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Stosowanie skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone.

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Nie należy stosować produktu Valtap HCT u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeszczepienie nerki

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa stosowania walsartanu z hydrochlorotiazylem u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych spośród tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po innych lekach, w tym inhibitorach ACE. Valtap HCT należy natychmiast odstawić i nie podawać ponownie u pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy i (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

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

Inne zaburzenia metaboliczne

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

Nadwrażliwość na światło

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (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).

Ciąża

W okresie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie 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 podczas stosowania u pacjentów, u których obserwowano wcześniej objawy nadwrażliwości na inne leki z grupy 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 (lub) wtórna ostra jaskra zamkniętego kąta

Sulfonamidy oraz leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrą zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe wystąpienie pogorszenia ostrości widzenia lub ból oczu, zazwyczaj występujące w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może doprowadzić do trwałej utraty widzenia.

Podstawowe postępowanie to odstawienie leku, tak szybko jak to możliwe. Należy rozważyć natychmiastowe leczenie zachowawcze lub chirurgiczne, jeśli ciśnienia wewnątrzgałkowego pozostaje niekontrolowane. Czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania jest uczulenie na sulfonamidy lub penicyliny w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

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 hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Valtap HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Laktoza jednowodna

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lecytyna

Jeśli pacjent ma nadwrażliwość na orzechy lub soję, nie wolno stosować tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II oraz tiazydami, w tym hydrochlorotiazydem. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, stosowanie skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Valtap HCT może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanidyny, metyldopy, leków rozszerzających naczynia, inhibitorów ACE, inhibitorów receptorów angiotensyny, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny - DRIs).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niepewne, a osłabienie tego działania nie jest wystarczające, by wykluczyć ich stosowanie.

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

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy leki te podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem 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) podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń

niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

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 zostanie stwierdzona konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

Transportery

Dane *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć narażenie ogólnoustrojowe na walsartan. Należy zapewnić właściwy nadzór podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego stosowania tych leków.

Brak interakcji

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z walsartanem lub żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i glibenklamid. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazylem, będącym składnikiem produktu Valtap HCT (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Działanie hydrochlorotiazylu obniżające stężenie potasu może być zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie 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 z produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyl zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

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

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

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy

Działanie diuretyków obniżające stężenie sodu może być nasilone przez jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, takich jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwdrgawkowe itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

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

Sole wapnia i witamina D

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazylu, z witaminą D lub z solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może wywołać hiperkalcemię u pacjentów

predysponowanych do hiperkalcemii (np. nadczynność przytarczyc, choroba nowotworowa lub stany zależne od witaminy D) poprzez zwiększenie kanalikowego wchłaniania zwrotnego wapnia.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

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

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

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

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

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego względu może zająć konieczność dostosowania dawki leków nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę żołądka

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (np. atropiny, biperydenu), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. I odwrotnie, przewiduje się, że leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

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

Żywice jonowymiennie

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to spowodować działanie subterapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednakże ustalając dawkowanie hydrochlorotiazydu i żywic, podawanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 h po podaniu żywic może potencjalnie zminimalizować interakcję.

Leki cytotoksyczne

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

Niedepolaryzujące leki zmiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

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

Cyklosporyna

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

Alkohol, barbiturany lub narkotyki

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami mającymi także działanie obniżające ciśnienie krwi (np. przez zmniejszenie aktywności współczulnego centralnego układu nerwowego lub bezpośrednio działające rozszerzające naczynia) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone metylo dopą i hydrochlorotiazylem.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze 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. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania AIIRA, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest uważane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia 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 punkt 5.3).

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

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki stosowały AIIRA, ponieważ może wystąpić niedociśnienie tętnicze (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

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

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyl przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Valtap HCT w okresie karmienia piersią. Zaleca się alternatywne leczenie, z lepiej ustalonym profilem 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 połączenia walsartanu z hydrochlorotiazylem 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 walsartanie z hydrochlorotiazylem, niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały przedstawione poniżej, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia walsartanem z 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, rozpoczynając 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, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	zawroty głowy
Niezbyt często	parestezja
Nieznana	omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	kaszel
Nieznana	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 w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu moczniowego we krwi, neutropenia
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Informacje dodatkowe o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu jednego ze składników leku, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi skojarzenia walsartan+hydrochlorotiazyd, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 2. 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 i (lub) 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 naczyńiowe	
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

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazylem

Hydrochlorotiazyd jest lekiem często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż podawane w skojarzeniu walsartan+hydrochlorotiazyd. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, w monoterapii zgłaszano następujące działania niepożądane:

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

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, zaburzenia czynności szpiku kostnego
Nieznana	anemia aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów we krwi (głównie w przypadku stosowania większych dawek)
Często	hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i pogorszenie stanu metabolicznego w cukrzycy
Bardzo rzadko	zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja
Zaburzenia oka	
Rzadko	zaburzenia wzroku
Nieznana	wtórna ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, ostra krótkowzroczność i (lub) nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia serca	
Rzadko	zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia nacyniowe	
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 wewnątrzwątrobową lub żółtaczką
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje o typie toczenia rumieniowatego skórno, uaktywnienie toczenia rumieniowatego skórno
Nieznana	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	bolesne skurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	gorączka, astenia

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>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

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.

Postępowanie

Sposób leczenia zależy od czasu jaki minął od przedawkowania oraz rodzaju i nasilenia objawów; najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć na plecach i szybko uzupełnić sole i płyny.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy nie jest możliwe z uwagi na silne wiązanie z białkami osocza, podczas gdy usunięcie hydrochlorotiazydu jest możliwe za pomocą dializy.

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.

Produkt złożony zawierający walsartan + hydrochlorotiazyd o mocy 320 mg+12,5 mg oraz 320 mg+25 mg

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym substancją czynną, z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, obserwowano znacznie większe średnie obniżenie skurczowego i (lub) rozkurczowego ciśnienia krwi po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320+25 mg (15,4/10,4 mmHg) oraz walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320+12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Różnica w obniżeniu skurczowego ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 320+25 mg oraz 320+12,5 mg osiągnęła również znaczenie statystyczne. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawkach 320+25 mg (75%) oraz 320+12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, z podwójnie ślełą próbą, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego i (lub) rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320+12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) oraz 320+25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg) i odpowiednich monoterapii tj. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub zmniejszenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320+25 mg (85%) i 320+12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiednimi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazydem 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem 25 mg (66%) i walsartanem 320 mg (69%).

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

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest obecnie znany.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

Walsartan

Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu, po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował 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 znacznie 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 wywiadzie, w okresie leczenia inhibitorami ACE 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego 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 osiąganego 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 osiąganego w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. Urinary Albumin Excretion, UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg na dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg na 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 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 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Pacjentów dobrano losowo 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 znaczące 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.

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 Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, 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 Na⁺, Cl⁻, prawdopodobnie w drodze konkurencji o miejsca 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.

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 (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan z hydrochlorotiazylem

Dostępność układowa hydrochlorotiazylu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazylu. Wspomniana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe leczenia skojarzonego, większe niż po zastosowaniu zarówno substancji czynnej w monoterapii lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wyłącznie walsartanu, jego maksymalne stężenie 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. godzin po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej produkt 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 walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami osocza.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Hydrochlorotiazyl

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazylu po podaniu dawki doustnej następuje szybko (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniego AUC jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazylu, jeśli jakkolwiek, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

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

Eliminacja

Hydrochlorotiazyl jest wydalany głównie w postaci niezmiennionej. Hydrochlorotiazyl jest wydalany z osocza z okresem półtrwania średnio 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Nie ma zmiany w kinetyce wielokrotnego podawania hydrochlorotiazylu, a akumulacja jest minimalna, gdy podawany jest raz na dobę. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci niezmiennionej

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, jednak nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu Valtap HCT nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. Glomerular Filtration Rate, GFR) mieszczącym się w zakresie 30–70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Valtap HCT 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 za pomocą dializy.

Przy istniejącym zaburzeniu czynności nerek, średnie maksymalne stężenie w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazynu są zwiększone, a wskaźnik wydalania moczu jest zmniejszony. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC hydrochlorotiazynu. Hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) do umiarkowanych (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na walsartan była niemal dwukrotnie większa w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu połączenia walsartanu z hydrochlorotiazynem 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 z naciekami bazofilowymi w kanalikach nerkowych, zwiększenia stężenia mocznika, kreatyniny i 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 hydrochlorotiazynu u szczurów oraz 10 + 3 mg/kg mc. na 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 hydrochlorotiazynu zalecanych u ludzi (ang. the Maximum Recommended Human Dose, MRHD) w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazynu zalecanych u ludzi (MRHD) w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazynu u pacjenta ważącego 60 kg).

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

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc. na dobę). Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazylem prowadziło również do przerostu tętniczek doprowadzających w nerkach (przy dawce 600 + 188 mg/kg mc. na dobę u szczurów i od dawki 30 + 9 mg/kg mc. na 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 (MRHD) w przeliczeniu na mg/m² pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylem zalecanych u ludzi (MRHD) w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazylem u pacjenta ważącego 60 kg).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołanego 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.

Połączenie walsartanu z hydrochlorotiazylem nie było badane pod kątem 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. na dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i karmienia piersią 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. na dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu połączenia walsartanu z hydrochlorotiazylem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem połączenia 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

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K29-K32

Talk

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Valtap HCT, 320 mg+12,5 mg
Otoczka Opadry II Pink 85G34643:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek
Makrogol 3350
Żelaza tlenek żółty (E172)
Lecytyna (E322)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Valtap HCT, 320 mg+25 mg
Otoczka Opadry II Yellow 85G32408:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek
Makrogol 3350
Żelaza tlenek żółty (E172)
Lecytyna (E322)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

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

Blistry PVC/PE/PVDC-Aluminium lub PVC/PVDC-Aluminium: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i innego postępowania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21361 (Valtap HCT, 320 mg + 12,5 mg), 21362 (Valtap HCT, 320 mg + 25 mg).

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.07.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2018

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

03/2022