

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vasopentol HCT 80/12,5 mg
Vasopentol HCT 160/12,5 mg
Vasopentol HCT 160/25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Vasopentolu HCT 80/12,5 mg obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta Vasopentolu HCT 160/12,5 mg obsahuje 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta Vasopentolu HCT 160/25 mg obsahuje 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá Vasopentol HCT 80/12,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 29,72 mg monohydrátu laktózy a 0,25 mg lecitínu (obsahuje sójový olej).

Každá Vasopentol HCT 160/12,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 71,94 mg monohydrátu laktózy, 0,5 mg lecitínu (obsahuje sójový olej) a 0,56 mg oranžovej žlte FCF (E110).

Každá Vasopentol HCT 160/25 mg filmom obalená tableta obsahuje 59,44 mg monohydrátu laktózy a 0,5 mg lecitínu (obsahuje sójový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Vasopentol HCT 80/12,5 mg: ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety, 11 x 5,8 mm, s označením „V“ na jednej strane a „H“ na druhej strane tablety.

Vasopentol HCT 160/12,5 mg: červené oválne bikonvexné filmom obalené tablety, 15 x 6 mm, s označením „V“ na jednej strane a „H“ na druhej strane tablety.

Vasopentol HCT 160/25 mg: oranžové oválne bikonvexné filmom obalené tablety, 15 x 6 mm, s označením „V“ na jednej strane a „H“ na druhej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Vasopentol HCT ako fixná kombinácia je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Vasopentolu HCT je jedna filmom obalená tableta raz denne. Odporúča sa titrácia dávok jednotlivých zložiek. V každom prípade sa má dodržať titrácia jednotlivých zložiek nahor

k najbližšej dávke, aby sa znížilo riziko hypotenzie a iných nežiaducich udalostí. Ak je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom za predpokladu, že sa dodržiava odporúčané poradie titrácie dávok jednotlivých zložiek.

Klinická odpoveď na Vasopentol HCT sa má hodnotiť po začiatku liečby a ak sa krvný tlak neupraví, dávka sa môže zvýšiť zvyšovaním ktorejkoľvek zo zložiek až na maximálnu dávku Vasopentolu HCT 320 mg/25 mg.

Antihypertenzný účinok sa v zásade dosiahne do 2 týždňov.

U väčšiny pacientov sa maximálne účinky pozorujú do 4 týždňov. U niektorých pacientov však môže byť potrebných 4-8 týždňov liečby. Počas titrácie dávok sa to má vziať do úvahy.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) ≥ 30 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávkovania. Pre hydrochlórtiazidovú zložku je Vasopentol HCT kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) a anúriou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Diabetes mellitus

Súbežné užívanie valsartanu s aliskirenom je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg (pozri časť 4.4). Úprava dávky hydrochlórtiazidu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná. Vzhľadom na valsartanovú zložku je Vasopentol HCT kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo u pacientov s biliárnou cirhózou a cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší ľudia

U starších pacientov úprava dávky nie je potrebná.

Pediatrická populácia

Vasopentol HCT sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Vasopentol HCT sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa podávať s vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, alebo na iné liečivá odvodené od sulfónamidov, sójový olej, podzemnicový olej alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), anúria.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalciémia a symptomatická hyperurikémia.
- Súbežné užívanie Vasopentolu HCT s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Vasopentol HCT sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Zmeny sérových elektrolytov

Valsartan

Súbežné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.) sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlórtiazid

Pri liečbe tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, sa zaznamenala hypokaliémia.

Odporúča sa časté monitorovanie draslíka v sére.

Liečba tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, sa spája s hyponatriémiou a hypochloremickou alkalózou. Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu. Tiazidové diuretiká znižujú vylučovanie vápnika. Môže to spôsobiť hyperkalciémiu.

Tak ako u každého pacienta, ktorý dostáva diuretickú liečbu, vo vhodných intervaloch sa majú pravidelne stanovovať elektrolyty v sére.

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu, sa majú sledovať klinické príznaky nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov.

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo objemu, napríklad u takých, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík, sa môže po začatí liečby Vasopentolom HCT v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa musí upraviť pred začiatkom liečby Vasopentolom HCT, napríklad znížením dávky diuretika.

Pacienti so závažným chronickým zlyháváním srdca alebo inými ochoreniami so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacientov s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyháváním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek. Použitie Vasopentolu HCT u pacientov s ťažkým chronickým zlyháváním srdca sa nehodnotilo.

Preto nemožno vylúčiť, že pre inhibíciu systému renín-angiotenzín-aldosterón aj použitie Vasopentolu HCT sa môže spájať s poruchou funkcie obličiek. Vasopentol HCT sa nemá používať u týchto pacientov.

Stenóza renálnej artérie

Vasopentol HCT sa nemá používať na liečbu hypertenzie u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo so stenózou artérie solitárnej obličky, pretože hladina močoviny v krvi a kreatinínu v sére sa u týchto pacientov môže zvýšiť.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení Vasopentolom HCT, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou (HOCM).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 30 ml/min sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 4.2). Pri použití Vasopentolu HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére.

Súbežné užívanie antagonistov angiotenzínového receptora (ARB) - vrátane valsartanu – alebo inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) s aliskirenom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Vasopentolu HCT u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy sa Vasopentol HCT má používať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa majú tiazidy používať opatrne, keďže malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu urýchliť nástup hepatálnej kómy.

Angioedém v anamnéze

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). Vasopentol HCT sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém (pozri časť 4.8).

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká, vrátane hydrochlórtiazidu, spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupusu erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetom môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o základnom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Všeobecné upozornenia

Opatnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné

antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórtiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľko hodín až týždňov po prvom podaní lieku. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Primárnou liečbou je vysadenie hydrochlórtiazidu tak rýchlo, ako je to možné. Pokiaľ nie je vnútroočný tlak kompenzovaný, je potrebné zväziť okamžitú farmakologickú alebo chirurgickú liečbu. Rizikové faktory pre vznik glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (nonmelanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Vasopentol HCT obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Vasopentol HCT obsahuje lecitín (sójový olej)

Ak je pacient precitlivený na arašidy alebo sóju, tento liek je kontraindikovaný.

Vasopentol HCT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Vasopentol HCT 160/12,5 mg filmom obalené tablety obsahuje aj oranžovú žlt' FCF (E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spojené s valsartanom aj hydrochlórtiazidom

Súbežné použitie sa neodporúča

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE, antagonistami receptora angiotenzínu II alebo tiazidmi, vrátane hydrochlórtiazidu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Tiazidy znižujú renálny klírens lítia, a preto sa riziko toxických účinkov lítia môže s Vasopentolom HCT pravdepodobne ďalej zvýšiť. Ak sa preukáže, že táto kombinácia je potrebná, odporúča sa starostlivé sledovanie hladín lítia v sére.

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Iné antihypertenzíva

Vasopentol HCT môže zvyšovať účinky iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami (napr. guanetidínu, metyldopy, vazodilatancií, ACEI, AIIA, betablokátorov, blokátorov kalciových kanálov a priamych blokátorov renínu).

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)

Je možná znížená odpoveď na presorické amíny. Klinický význam tohto účinku nie je dostatočne známy na to, aby sa vylúčilo ich použitie.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID

NSAID môžu oslabiť antihypertenzný účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlórtiazidu, ak sa podávajú súbežne. Okrem toho súbežné použitie Vasopentolu HCT a NSAID môže viesť zhoršeniu funkcie obličiek a zvýšeniu draslíka v sére. Preto sa odporúča sledovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Interakcie spojené s valsartanom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín (RAS) s ARB, ACEI alebo aliskirenom

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom užívaní antagonistov angiotenzínového receptora (ARB), vrátane valsartanu, s inými liekmi blokujúcimi RAAS, ako sú napr. inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo aliskiren (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie antagonistov angiotenzínového receptora (ARB) – vrátane valsartanu – alebo inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) s aliskirenom u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkciou obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie sa neodporúča

Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli s obsahom draslíka a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka

Ak sa liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, považuje za potrebný v kombinácii s valsartanom, odporúča sa sledovanie hladín draslíka v plazme.

Transportéry

Výsledky štúdie *in vitro* ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1/OATP1B3 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (napr. rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (napr. ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Treba

dodržiavať vhodné opatrenia na začiatku alebo pri ukončovaní súbežnej liečby s týmito liekmi.

Žiadna interakcia

V liekových interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s valsartanom alebo s niektorou z nasledujúcich látok: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlórtiazid, amlodipín, glibenklamid. Digoxín a indometacín môžu interagovať s hydrochlórtiazidovou zložkou Vasopentolu HCT (pozri interakcie spojené s hydrochlórtiazidom).

Interakcie spojené s hydrochlórtiazidom

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Lieky ovplyvňujúce sérové hladiny draslíka

Hypokaliémia vyvolaná hydrochlórtiazidom môže byť ešte prehĺbená súbežným užívaním napr. kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, ACTH, amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G, kyseliny salicylovej a derivátov). Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou hydrochlórtiazidu a valsartanu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme. Tieto lieky môžu potenciovat' účinok hydrochlórtiazidu na draslík v sére (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes

Vzhľadom na riziko hypokaliémie sa hydrochlórtiazid má podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes, hlavne s antiarytmikami triedy Ia a triedy IIIa s antipsychotikami.

Lieky ovplyvňujúce sérové hladiny sodíka

Hyponatriémia vyvolaná diuretikami môže byť potenciovaná súbežným užívaním liekov ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká, atď. Pri dlhodobom užívaní týchto liekov sa odporúča opatrnosť.

Srdcové glykozidy

Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných srdcovými glykozidmi (pozri časť 4.4).

Soli vápnika a vitamín D

Podávanie tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovat' zvýšenie vápnika v sére. Súbežné užívanie diuretík tiazidového typu so soľami vápnika môže zvyšovaním tubulárnej reabsorpcie vápnika zapríčiniť hyperkalcémiu u pacientov, ktorí majú predispozíciu pre hyperkalcémiu (napr. hyperparatyroidizmus, malignita alebo ochorenia spôsobené vitamínom D).

Antidiabetiká (perorálne lieky a inzulín)

Liečba tiazidom môže ovplyvniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávky antidiabetika.

Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórtiazidu.

Betablokátory a diazoxid

Súbežné užívanie tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfínpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu.

Zvýšené riziko precitlivenosti bolo hlásené, keď sa alopurinol podával spolu s diuretikami, hlavne tiazidmi, najmä pri poruche funkcie obličiek.

Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce žalúdočnú motilitu

Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak, je možné predpokladať, že prokinetika ako cisaprid môžu biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížiť.

Amantadín

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Iónomeničové živice

Absorpcia tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu je znížená cholestyramínom alebo cholestipolom. To môže mať za následok subterapeutický účinok tiazidových diuretík. Časové rozdelenie dávkovania hydrochlórtiazidu a živíc, napr. podanie hydrochlórtiazidu najmenej 4 hodiny pred alebo 4 – 6 hodín po podaní živíc však môže takúto interakciu minimalizovať.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, potenciujú účinok relaxancií kostrového svalstva ako napr. derivátov kurare.

Cyklosporín

Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.

Alkohol, anestetiká a sedatíva

Súbežné podávanie tiazidových diuretík s liečivami, ktoré tiež znižujú krvný tlak (napr. znižovaním centrálného sympatikového tónu alebo priamym rozširovaním ciev) môžu potenciovat' ortostatickú hypotenziu.

Metyldopa

Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie u pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu metyldopou a hydrochlórtiazidom.

Karbamazepín

U pacientov, ktorí dostávajú hydrochlórtiazid súbežne s karbamazepínom, môže vzniknúť hyponatriémia. Takých pacientov je preto potrebné informovať o možnosti hyponatriemických reakcií a je potrebné ich náležite sledovať.

Kontrastné látky obsahujúce jód

V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovanej látky. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Valsartan

Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neposkytli jednoznačné závery, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri inhibítoroch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká pre túto skupinu liekov môžu existovať. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA

nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri aj časť 5.3). Ak dôjde k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri aj časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

S použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórtiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Dojčenie

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia. Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa použitie Vasopentolu HCT počas dojčenia neodporúča. Vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie stanovenými bezpečnostnými profilmi počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Vasopentolu HCT na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach a laboratórne nálezy vyskytujúce sa častejšie pri valsartane s hydrochlórtiazidom ako pri placebe a individuálne postmarketingové hlásenia sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri každej zložke lieku podávanej osobitne, ale ktoré sa nepozorovali v klinických skúšaniach, sa môžu vyskytnúť počas liečby valsartanom/hydrochlórtiazidom.

Nežiaduce liekové reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií pri valsartane/hydrochlórtiazide

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté

Dehydratácia

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé

Závraty

Menej časté

Parestézia

Neznáme

Synkopa

Poruchy oka

Menej časté

Rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté

Tinnitus

Poruchy ciev

Menej časté

Hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté

Kašeľ

Neznáme

Plúcny edém nekardiogénneho pôvodu

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé

Hnačka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté

Myalgia

Veľmi zriedkavé

Artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme

Porucha funkcie obličiek

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté

Únava

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme

Zvýšená kyselina močová v sére, zvýšený bilirubín a kreatinín v sére, hypokaliémia, hyponatriémia, zvýšenie močovinového dusíka v krvi, neutropénia

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej z jednotlivých zložiek môžu byť aj potenciálnymi nežiaducimi účinkami Vasopentolu HCT, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach alebo v období po uvedení na trh.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií pri valsartane

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme

Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Neznáme

Iné reakcie z precitlivenosti/alergické reakcie, vrátane sérovej choroby

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme

Zvýšenie draslíka v sére, hyponatriémia

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté

Vertigo

Poruchy ciev

Neznáme

Vaskulitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté

Boleť brucha

Poruchy pečene a žľových ciest

Neznáme

Zvýšenie hodnôt funkcie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme

Angioedém, bulózna dermatitída, exantém, svrbenie

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme

Zlyhanie obličiek

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií pri hydrochlórtiazide

Hydrochlórtiazid sa vo veľkom rozsahu predpisoval po mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, ako sú dávky podávané vo Vasopentole HCT. U pacientov liečených monoterapiou tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé

Veľmi zriedkavé

Neznáme

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté

Časté

Zriedkavé

Veľmi zriedkavé

Psychické poruchy

Zriedkavé

Poruchy nervového systému

Zriedkavé

Poruchy oka

Zriedkavé

Neznáme

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé

Poruchy ciev

Časté

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté

Zriedkavé

Veľmi zriedkavé

Poruchy pečene a žľazových ciest

Zriedkavé

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté

Zriedkavé

Veľmi zriedkavé

Neznáme

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme

Poruchy obličiek a močových

Neznáme

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Nemelanómová rakovina kože
(bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Trombocytopenia niekedy s purpurou
Agranulocytóza, leukopénia, hemolytická anémia, útlm kostnej drene
Aplastická anémia

Reakcie z precitlivenosti

Hypokaliémia, zvýšené hladiny tukov v krvi (najmä pri vyšších dávkach)
Hyponatriémia, hypomagneziémia, Hyperurikémia
Hyperkalcémia, hyperglykémia, glykozúria a zhoršenie metabolického stavu diabetu
Hypochloremická alkalóza

Depresia, poruchy spánku

Bolesť hlavy, závraty, parestézia

Zhoršenie zraku
Akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia

Srdcové arytmie

Posturálna hypotenzia

Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

Strata chuti do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zápcha, nepríjemné pocity v žalúdku a črevách, hnačka
Pankreatitída

Intrahepatálna cholestáza alebo žltacka

Urtikária a iné formy exantému
Fotosenzibilizácia
Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza, kožné reakcie podobné lupusu erythematosus, reaktivácia kožného lupusu erythematosus
multiformný erytém

Svalové spazmy

Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek

Impotencia

Neznáme

Pyrexia, asténia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože:

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie valsartanom môže mať za následok výraznú hypotenziu, ktorá môže viesť k poruchám vedomia, obehovému kolapsu a/alebo šoku. Okrem toho sa následkom predávkovania hydrochlórtiazidovou zložkou môžu objaviť aj nasledujúce príznaky a prejavy: nauzea, somnolencia, hypovolémia a porucha elektrolytov spojená so srdcovými arytmiami a svalovými kŕčmi.

Liečba

Terapeutické opatrenia závisia od času požitia a typu a závažnosti symptómov, pričom prvoradý význam má stabilizovanie stavu cirkulácie.

Ak vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a urýchlene sa mu majú doplniť tekutiny a soli.

Valsartan sa nedá odstrániť hemodialýzou pre silnú väzbu na plazmu, zatiaľ čo odstránenie hydrochlórtiazidu sa dosiahne dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, valsartan a diuretiká;
ATC kód: C09DA03.

Valsartan/hydrochlórtiazid

V dvojito slepom randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým hydrochlórtiazidom 12,5 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) a hydrochlórtiazidom 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie \geq 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 80/12,5 mg (60 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 12,5 mg (25 %) a hydrochlórtiazidom 25 mg (27 %).

V dvojito slepom randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým valsartanom 80 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) v porovnaní s valsartanom 80 mg (3,9/5,1 mmHg) a valsartanom 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie \geq 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 80/12,5 mg (51 %) v porovnaní s valsartanom 80 mg (36 %) a valsartanom 160 mg (37 %).

V dvojito slepom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu s ich príslušnými zložkami sa

pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) v porovnaní s placebom (1,9/4,1 mmHg) a hydrochlórtiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) aj valsartanom 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 80/12,5 mg (64 %) v porovnaní s placebom (29 %) a hydrochlórtiazidom (41 %).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým hydrochlórtiazidom 12,5 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (TK < 140/90 mmHg alebo zníženie STK ≥ 20 mmHg alebo zníženie DTK ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 160/12,5 mg (50 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 25 mg (25 %).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým valsartanom 160 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) aj valsartan/hydrochlórtiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v porovnaní s valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdiel v znížení TK medzi dávkami 160/25 mg a 160/12,5 mg dosiahol tiež štatistickú významnosť. Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 160/25 mg (68 %) a 160/12,5 mg (62 %) v porovnaní s valsartanom 160 mg (49 %).

V dvojito slepom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu s ich príslušnými zložkami sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v porovnaní s placebom (1,9/4,1 mmHg) a príslušnými monoterapiami, t. j. hydrochlórtiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlórtiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 160/25 mg (81 %) a valsartan/hydrochlórtiazid 160/12,5 mg (76 %) v porovnaní s placebom (29 %) a príslušnými monoterapiami, t. j. hydrochlórtiazidom 12,5 mg (41 %), hydrochlórtiazidom 25 mg (54 %) a valsartanom 160 mg (59 %).

V kontrolovaných klinických štúdiách s valsartanom + hydrochlórtiazidom sa vyskytol pokles draslíka v sére závislý od dávky. Zníženie draslíka v sére sa vyskytovalo častejšie u pacientov, ktorí dostávali 25 mg hydrochlórtiazidu, než u tých, ktorí dostávali 12,5 mg hydrochlórtiazidu. V kontrolovaných klinických skúšaní s valsartanom/hydrochlórtiazidom bolo zníženie hladiny draslíka vyvolané hydrochlórtiazidom zmiernené šetrením draslíka účinkom valsartanu.

V súčasnosti nie sú známe priaznivé účinky valsartanu v kombinácii s hydrochlórtiazidom na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej mortality a morbidity.

Valsartan

Valsartan je perorálne účinný a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na podtyp receptora AT₁, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny Ang II po blokáde receptora AT₁ valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor AT₂, čo zjavne vyvažuje účinok receptora AT₁. Valsartan nemá žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT₁ a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) väčšiu afinitu k receptoru AT₁ ako k receptoru AT₂. O valsartane nie je známe, že by sa viazal alebo blokoval iné receptory hormónov alebo iónové kanály, o ktorých sa vie, že sú významné v kardiovaskulárnej regulácii.

Valsartan neinhibuje ACE, známy aj ako kinináza II, ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Keďže neexistuje žiadny účinok na ACE a žiadne potenciovanie bradykinínu ani substancie P, je nepravdepodobné, že by antagonizy angiotenzínu II boli spojené s kašľom.

V klinických skúšaní porovnávajúcich valsartan s inhibítorom ACE bola incidencia suchého kašľa významne ($P < 0,05$) nižšia u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili inhibítorom ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby inhibítorom ACE malo kašeľ 19,5 % zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0 % pacientov liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % pacientov liečených inhibítorom ACE ($P < 0,05$).

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou spôsobí zníženie krvného tlaku bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie. U väčšiny pacientov po jednorazovom podaní perorálnej dávky nastupuje antihypertenzný účinok v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne počas 4-6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva viac ako 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania sa maximálne zníženie krvného tlaku akoukoľvek dávkou všeobecne dosahuje do 2-4 týždňov a udržiava sa počas dlhodobej liečby. V kombinácii s hydrochlórtiazidom sa dosahuje významné ďalšie zníženie krvného tlaku.

Náhle vysadenie valsartanu nebolo spojené s nárazovou hypertenziou, ani ďalšími nežiaducimi klinickými udalosťami.

U pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila znižovanie vylučovania albumínu močom (UAE) valsartanom (80 – 160 mg/raz denne) oproti amlodipínu (5 – 10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom typu 2 (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipín: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ($p < 0,001$) o 42 % (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % CI: -40,4 až -19,1) pri valsartane a asi o 3 % (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 % CI: -5,6 až 14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách. Štúdia zníženia proteinúrie Diovanom (Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 pacientov s hypertenziou (TK = 150/88 mmHg), s diabetom typu 2, albuminúriou (priemer = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20 – 700 $\mu\text{g}/\text{min}$) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Pacienti boli randomizovaní na jednu z 3 dávok valsartanu (160, 320 a 640 mg/raz denne) a liečení 30 týždňov. Cieľom štúdie bolo stanovenie optimálnej dávky valsartanu na zníženie UAE u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2. Po 30 týždňoch bola percentuálna zmena UAE oproti východiskovej hodnote významne znížená o 36 % pri 160 mg valsartanu (95 % CI: 22 až 47 %), a o 44 % pri 320 mg valsartanu (95 % CI: 31 až 54 %). Záverom štúdie bolo, že 160 – 320 mg valsartanu u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 vyvolalo klinicky významné zníženie UAE.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom

ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Hydrochlórtiazid

Miesto účinku tiazidových diuretík je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretík a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na⁺Cl⁻, možno kompetíciou o miesto Cl⁻, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére. Spojenie renínu a aldosterónu je sprostredkované angiotenzínom II, takže pri súbežnom podávaní valsartanu je pokles draslíka v sére menej výrazný, než je pokles pozorovaný pri monoterapii hydrochlórtiazidom.

Nemelanómová rakovina kože:

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan/hydrochlórtiazid

Systémová dostupnosť hydrochlórtiazidu je pri súbežnom podaní s valsartanom znížená asi o 30 %. Kinetika valsartanu nie je výrazne ovplyvnená súbežným podávaním hydrochlórtiazidu. Táto pozorovaná interakcia nemá žiadny dopad na kombinované použitie valsartanu a hydrochlórtiazidu, pretože kontrolované klinické skúšania ukázali jasný antihypertenzný účinok, a to väčší, ako účinok dosiahnutý pri podávaní každého liečiva samotného alebo pri podávaní placebo.

Valsartan

Absorpcia

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa maximálne koncentrácie valsartanu v plazme dosahujú za 2 – 4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 %. Jedlo znižuje expozíciu (meranú ako AUC) valsartanu asi o 40 % a maximálnu koncentráciu v plazme (C_{\max}) asi o 50 %, hoci asi 8 hodín po podaní sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užíli s jedlom a nalačno. Toto zníženie AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a valsartan sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa do tkanív významne nedistribuuje. Vysoký podiel valsartanu sa viaže na bielkoviny séra (94 – 97 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

Valsartan vo veľkej miere nepodlieha biotransformácii, keďže asi len 20 % dávky sa nájde vo forme metabolitov. V plazme sa identifikoval hydroxymetabolit v nízkych koncentráciách (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit nie je farmakologicky aktívny.

Eliminácia

Valsartan preukazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ okolo 9 h). Valsartan sa eliminuje predovšetkým stolicou (asi 83 % dávky) a močom (asi 13 % dávky), hlavne ako nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu asi 2 l/h a obličkový klírens je 0,62 l/h (asi 30 % celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlórtiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je rýchla (t_{\max} približne 2 h) a absorpčné vlastnosti sú podobné pri liekových formách suspenzie aj tabliet. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je 60 – 80 %. Súbežné podávanie s jedlom podľa hlásení zvyšuje aj znižuje systémovú dostupnosť hydrochlórtiazidu v porovnaní s podávaním nalačno. Tieto účinky sú malé a majú minimálny klinický význam. V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke. Po opakovanom podávaní hydrochlórtiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne.

Distribúcia

Kinetika distribúcie a eliminácie bola všeobecne popísaná biexponenciálnou funkciou rozkladu.

Zdanlivý distribučný objem je 4 – 8 l/kg.

Cirkulujúci hydrochlórtiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40 – 70 %), hlavne na sérový albumín.

Hydrochlórtiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme. V terminálnej eliminačnej fáze sa z plazmy vylučuje s eliminačným polčasom v priemere za 6 až 15 hodín. Po opakovanom podávaní hydrochlórtiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95 % absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U niektorých starších osôb sa pozorovala o niečo vyššia systémová expozícia valsartanu v porovnaní s mladšími osobami, hoci sa nepreukázal žiadny klinický význam tohto zistenia.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórtiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie 30 – 70 ml/min nie je potrebná úprava odporúčaných dávok Vasopentolu HCT.

Nie sú dostupné žiadne údaje o Vasopentole HCT u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) a u pacientov podrobujúcich sa dialýze. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny a preto sa nedá odstrániť dialýzou, zatiaľ čo hydrochlórtiazid sa odstráni dialýzou.

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie a AUC hydrochlórtiazidu zvýšené a rýchlosť exkrécie močom znížená. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval 3-násobný nárast AUC hydrochlórtiazidu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval 8-násobný nárast AUC hydrochlórtiazidu. Hydrochlórtiazid je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Vo farmakokinetickej štúdiu u pacientov s ľahkou (n = 6) až stredne ťažkou (n = 5) poruchou funkcie pečene bola expozícia valsartanu zvýšená približne 2-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití valsartanu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Ochorenie pečene významne neovplyvňuje farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Potenciálna toxicita kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu po perorálnom podávaní sa skúmala u potkanov a opíc kozmáčov v štúdiách trvajúcich až šesť mesiacov. Nevyskytli sa žiadne nálezy, ktoré by vylučovali použitie terapeutických dávok u človeka.

Zmeny vyvolané kombináciou v štúdiách chronickej toxicity boli najpravdepodobnejšie spôsobené zložkou valsartanu. Toxikologickým cieľovým orgánom boli obličky, pričom reakcia bola výraznejšia u kozmáčov než u potkanov. Kombinácia viedla k poškodeniu obličiek (nefropatia s tubulárnou bazofiliou, vzostup močoviny v plazme, plazmatického kreatinínu a draslíka v sére, zvýšenie objemu moču a elektrolytov v moči od 30 mg/kg/deň valsartanu + 9 mg/kg/deň hydrochlórtiazidu u potkanov a 10 + 3 mg/kg/deň u kozmáčov), pravdepodobne prostredníctvom zmeny renálnej hemodynamiky. Tieto dávky u potkanov predstavujú 0,9- a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². Tieto dávky u kozmáčov predstavujú 0,3- a 1,2-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň valsartanu v kombinácii s 25 mg/deň hydrochlórtiazidu a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

Vysoké dávky kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu spôsobili zníženie ukazovateľov červených krviniek (počet červených krviniek, hemoglobín, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/deň u potkanov a 30 + 9 mg/kg/deň u kozmáčov). Tieto dávky u potkanov predstavujú 3,0- a 12-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². Tieto dávky u kozmáčov predstavujú 0,9- a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň valsartanu v kombinácii s 25 mg/deň hydrochlórtiazidu a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

U kozmáčov sa pozorovalo poškodenie sliznice žalúdka (od 30 + 9 mg/kg/deň). Kombinácia spôsobila tiež hyperpláziu aferentných arteriol obličiek (pri 600 + 188 mg/kg/deň u potkanov a od 30 + 9 mg/kg/deň u kozmáčov). Tieto dávky u kozmáčov predstavujú 0,9- a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) na mg/m². Tieto dávky u potkanov predstavujú 18- a 73-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň valsartanu v kombinácii s 25 mg/deň hydrochlórtiazidu a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

Zdá sa, že vyššie uvedené účinky sú spôsobené farmakologickými účinkami vysokých dávok valsartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu vyvolanej angiotenzínom II, so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a vyskytujú sa tiež pri inhibítoroch ACE. Zdá sa, že tieto nálezy nie sú významné pre použitie terapeutických dávok valsartanu u ľudí.

Kombinácia valsartanu a hydrochlórtiazidu nebola testovaná na mutagenitu, poškodenie chromozómov alebo karcinogenitu, pretože nie sú dôkazy o interakcii medzi týmito dvoma látkami. Tieto testy sa však vykonali osobitne s valsartanom a hydrochlórtiazidom a neposkytli žiadny dôkaz mutagenity, poškodenia chromozómov alebo karcinogenity.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg). Podobné nálezy sa pozorovali pri valsartane/hydrochlórtiazide u potkanov a králikov. V štúdiách embryofetálneho

vývoja (Segment II) s valsartanom/hydrochlórtiazidom u potkanov a králikov sa nenašli dôkazy o teratogenite; pozorovala sa však fetotoxicita spojená s toxicitou pre matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
monohdrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
povidón K29-32
mastenec
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Obal

Vasopentol HCT 80/12,5 mg

polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
lecitín (obsahuje sójový olej) (E322)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Vasopentol HCT 160/12,5 mg

polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
lecitín (obsahuje sójový olej) (E322)
červený oxid železitý (E172)
oranžová žlt' FCF (E110)

Vasopentol HCT 160/25 mg

polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
lecitín (obsahuje sójový olej) (E322)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister: 30 mesiacov

Liekovka: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister:

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Liekovka:

Liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVdC/Al blistre:

7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 tabliet.

PE liekovka:

7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Vasopentol HCT 80/12,5 mg: 58/0020/09-S
Vasopentol HCT 160/12,5 mg: 58/0021/09-S
Vasopentol HCT 160/25 mg: 58/0022/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. januára 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. marca 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021