

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Co-Valsacor 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Co-Valsacor 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety  
Co-Valsacor 160 mg/25 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Co-Valsacor 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

#### Co-Valsacor 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu and 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

#### Co-Valsacor 160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu and 25 mg hydrochlórtiazidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

	80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety	160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety	160 mg/25 mg filmom obalené tablety
laktóza	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Co-Valsacor 80 mg/12,5 mg sú ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

Co-Valsacor 160 mg/12,5 mg sú červenohnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

Co-Valsacor 160 mg/25 mg sú svetlohnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Co-Valsacor, ktorý je fixnou kombináciou dávok, je indikovaný pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Co-Valsacoru je jedna filmom obalená tableta jedenkrát denne.

Odporúča sa titrácia dávok jednotlivých zložiek. V každom prípade sa má sledovať zvyšovanie dávok jednotlivých zložiek k najbližšej dávke, aby sa znížilo riziko hypotenzie a iných nežiaducich udalostí.

Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu dávok titráciou jednotlivých zložiek na požadovanú dávku u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom.

Klinická odpoveď na Co-Valsacor má byť po začiatkovej liečbe vyhodnotená, a ak sa krvný tlak neupraví, dávka sa môže titrovať nahor zvýšením dávky niektorej zo zložiek až na maximálnu dávku valsartanu/hydrochlórtiazidu 320 mg/25 mg.

Antihypertenzný účinok sa v zásade dosahuje do 2 týždňov.

U väčšiny pacientov sa maximálny účinok pozoruje do 4 týždňov. Napriek tomu sa u niektorých pacientov dostaví odpoveď na liečbu až po 4 – 8 týždňoch. Toto sa musí pri titrácii dávky vziať do úvahy.

#### Spôsob podávania

Co-Valsacor sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa zapiť vodou.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR)  $\geq 30$  ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Vzhľadom na zložku hydrochlórtiazidu je Co-Valsacor kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR  $< 30$  ml/min) a anúriou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy nemá dávka valsartanu presiahnuť 80 mg (pozri časť 4.4). Úprava dávky hydrochlórtiazidu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná. Vzhľadom na zložku valsartanu je Co-Valsacor kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene alebo pacientom s biliárnou cirhózou a cholestázou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Pediatrická populácia*

Co-Valsacor sa neodporúča používať u detí vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá, na iné liečivá odvodené od sulfónamidov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min), anúria.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- Súbežné používanie Co-Valsacoru s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Zmeny sérových elektrolytov

##### *Valsartan*

Súbežné užívanie draslíkových doplnkov, diuretík šetriacich draslík, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka (heparín, atď.) sa neodporúča. Odporúča sa podľa potreby sledovanie hladiny draslíka.

### *Hydrochlórtiazid*

Pri liečbe tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, bola hlásená hypokaliémia. Odporúča sa časté sledovanie sérového draslíka.

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. To môže viesť k hyperkalcémii.

Ako u všetkých pacientov liečených diuretikami, vo vhodných intervaloch sa majú pravidelne vyhodnocovať sérové elektrolyty.

### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

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

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo objemu, ako sú pacienti dostávajúci vysoké dávky diuretik, sa môže v zriedkavých prípadoch po začatí liečby valsartanom a hydrochlórtiazidom objaviť symptomatická hypotenzia. Pred začatím liečby valsartanom a hydrochlórtiazidom sa má deplécia sodíka a/alebo objemu upraviť.

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

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca), sa liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu spájala s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Hodnotenie stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu musí vždy zahŕňať aj vyšetrenie funkcie obličiek. Používanie kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu u pacientov so závažným chronickým zlyhávaním srdca sa nehodnotilo. Nemožno preto vylúčiť, že z dôvodu inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón sa aj podávanie valsartanu a hydrochlórtiazidu môže spájať s poruchou funkcie obličiek. Co-Valsacor sa u týchto pacientov nemá používať.

### Stenóza renálnej artérie

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

### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nesmú byť liečení Co-Valsacorom, pretože u nich nie je aktivovaný systém renín-angiotenzín.

### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s aortálnou a mitrálnou stenózou alebo hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou (HOCM).

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu  $\geq 30$  ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek užívajúcich Co-Valsacor sa odporúča pravidelné sledovanie sérového draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej.

### Transplantácia obličky

Neexistujú žiadne skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti užívania Co-Valsacoru u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy, sa má Co-Valsacor používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo

s progresívnym ochorením pečene sa majú tiazidy používať opatrne, pretože malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu urýchliť nástup hepatálnej kómy.

#### Anamnéza angioedému

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 už v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba Co-Valsacorom sa má okamžite ukončiť a nemá sa znova začať (pozri časť 4.8).

#### Systémový lupus erythematosus

Pri používaní tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

#### Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu narušiť toleranciu glukózy a zvýšiť sérové hladiny cholesterolu, triglyceridov a kyseliny močovej. U diabetických pacientov sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie hladiny vápnika v sére, dokonca aj pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o latentnom hyperparatyreoidizme. Pred vyšetrením funkcie prítomnej žľazy sa má liečba tiazidmi prerušiť.

#### Fotosenzitivita

Pri užívaní tiazidových diuretík boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby objavia fotosenzitívne reakcie, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak je opätovné podávanie diuretík považované za potrebné, odporúča sa chrániť exponované oblasti pred slnkom alebo umelými zdrojmi UVA.

#### Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Všeobecne

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivosti na hydrochlórtiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiami 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 od začatia užívania lieku. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Primárnou liečbou je prerušenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak ostane vnútroočný tlak aj naďalej nekontrolovaný, je potrebné zvážiť okamžitú farmakologickú liečbu alebo chirurgický zásah. 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 aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho

zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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. Inhibítory 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 (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (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).

#### 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, Co-Valsacor sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Co-Valsacor obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Interakcie spojené s valsartanom a hydrochlórtiazidom

#### Súbežné použitie sa neodporúča

##### *Lítium*

Počas súbežného používania lítia, ACE inhibítorov a tiazidov, vrátane hydrochlórtiazidu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicity. So súbežným používaním valsartanu a lítia neexistujú žiadne skúsenosti, preto sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa táto kombinácia preukáže ako nevyhnutná, je potrebné dôkladné sledovanie hladiny lítia v sére.

#### Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

##### *Iné antihypertenzíva*

Kombinácia valsartanu a hydrochlórtiazidu môže zvýšiť účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, vazodilatancií, ACEI, blokátorov receptorov angiotenzínu (ARB), betablokátorov, blokátorov vápníkových kanálov a priamych inhibítorov renínu (DRI)).

#### *Presorické amíny (napr. noradrenalín a adrenalín)*

Účinok presorických amínov môže byť znížený. Klinický význam tohto účinku nie je známy a nepostačuje na ich vylúčenie z použitia.

#### *Nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej (> 3 g/deň) a neselektívnych NSAID*

Pri súbežnom podávaní antagonistov angiotenzínu II a hydrochlórtiazidu môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Navyše, súbežné používanie Co-Valsacoru a NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a zvýšeniu sérových hladín draslíka. Preto sa na začiatku liečby odporúča sledovanie funkcie obličiek, rovnako ako aj adekvátne hydratácia pacienta.

#### Interakcie spojené s valsartanom

##### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

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

##### Súbežné použitie sa neodporúča

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

Ak sa kombinácia valsartanu s liečivom ovplyvňujúcim hladiny draslíka považuje za nutnú, odporúča sa sledovanie hladín draslíka v plazme.

##### *Transportéry*

*In vitro* údaje naznačujú, že valsartan je substrátom vychytávacích pečeňových transportérov OATP1B1/OATP1B3 a pečeňového efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu nie je známy. Súbežné podávanie inhibítorov vychytávacích transportérov (napr. rifampicín, cyklosporín) alebo inhibítorov efluxných transportérov (napr. ritonavir) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Pri začatí alebo ukončení súbežného podávania uvedených liečiv je potrebná náležitá opatrnosť.

##### *Žiadne interakcie*

Pri interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili klinicky významné liekové interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlórtiazid, amlodipín, glibenklamid. Digoxín a indometacín môžu interagovať s hydrochlórtiazidom v Co-Valsacore (pozri interakcie spojené s hydrochlórtiazidom).

#### Interakcie spojené s hydrochlórtiazidom

##### Súbežné používanie vyžadujúce opatrnosť

##### *Lieky ovplyvňujúce sérové hladiny draslíka*

Hypokaliémia vyvolaná hydrochlórtiazidom môže byť ešte prehĺbená súbežným užívaním kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, ACTH, amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G, kyseliny salicylovej a derivátov.

Ak sa plánuje predpísanie kombinácie týchto liekov spolu s hydrochlórtiazidom a valsartanom, odporúča sa sledovanie plazmatických hladín draslíka (pozri časť 4.4).

##### *Lieky, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes*

Vzhľadom na riziko hypokaliémie sa hydrochlórtiazid má podávať opatrne s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, najmä antiarytmikami triedy Ia a III a niektorými antipsychotikami.

#### *Lieky ovplyvňujúce sérové hladiny sodíka*

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

#### *Náprstníkové glykozidy*

Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolaná tiazidmi sa môže vyskytnúť ako nežiaduci účinok napomáhajúci vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom (pozri časť 4.4).

#### *Vápnikové soli a vitamín D*

Podávanie tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, súbežne s vitamínom D alebo vápnikovými soľami môže zosilniť vzostup vápnika v sére. Súbežné používanie diuretík tiazidového typu so soľami vápnika môže zvyšovaním tubulárnej reabsorpcie vápnika spôsobiť hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou pre vznik hyperkalcémie (napr. hyperparatyreoidizmus, malignita alebo ochorenia spôsobené vitamínom D).

#### *Antidiabetiká (perorálne antidiabetiká a inzulín)*

Tiazidy môžu narušiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika. Metformín sa má užívať s opatrnosťou z dôvodu rizika vzniku laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek súvisiacim s hydrochlórtiazidom.

#### *Betablokátory a diazoxid*

Súbežné používanie 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, sulfinpyrazón a alopurinol)*

Môže byť potrebná úprava dávok urikozurických liekov, pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

#### *Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce žalúdočnú motilitu*

Anticholinergiká (napr. atropín, biperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu, zrejme z dôvodu zníženia gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak, je možné predpokladať, že prokinetiká ako cisaprid môžu biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížiť.

#### *Amantadín*

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu zvýšiť 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. Avšak, časový rozostup dávkovania hydrochlórtiazidu a živíc, napr. podanie hydrochlórtiazidu najmenej 4 hodiny pred alebo 4 – 6 hodín po podaní živíc by mohlo takúto interakciu minimalizovať.

#### *Cytotoxické liečivá*

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu znižovať renálne vylučovanie cytotoxických liečiv (napr. cyklofosfamid, metotrexát) a zvyšovať ich myelosupresívne účinky.

#### *Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)*

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, zvyšujú účinnosť relaxancií kostrového svalstva ako sú napr. deriváty kurarínu.

### *Cyklosporín*

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

### *Alkohol, barbituráty alebo narkotiká*

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

### *Metyldopa*

Počas súbežnej liečby metyldopou a hydrochlórtiazidom boli hlásené ojedinelé prípady hemolytickej anémie.

### *Jódové kontrastné látky*

V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami hrozí riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódových produktov. Pred podaním majú byť pacienti rehydratovaní.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

#### *Valsartan*

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neposkytli jednoznačné závery; mierne zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Keďže neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA), pre túto skupinu liečiv môže existovať podobné riziko. Ak sa pokračovanie liečby AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRA sa musí ihneď ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k expozícii AIIRA, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali AIIRA, majú byť starostlivo sledované pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Hydrochlórtiazid*

S používaním hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu pôsobenia hydrochlórtiazidu môže jeho používanie počas druhého a tretieho trimestra oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže vyvolať u plodu a novorodenca účinky ako sú žltacka, porucha rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

### Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa používania valsartanu počas dojčenia. Hydrochlórtiazid prechádza do materského mlieka, preto sa použitie Co-Valsacoru neodporúča počas dojčenia a treba uprednostniť alternatívne liečby s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti 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 kombinácie valsartan/hydrochlórtiazid na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov treba mať na pamäti, že sa príležitostne môže vyskytnúť závrat alebo malátnosť.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní a laboratórne nálezy vyskytujúce sa častejšie pri kombinácii valsartanu s hydrochlórtiazidom ako pri placebe a nežiaduce reakcie z individuálnych hlásení po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Počas liečby valsartanom/hydrochlórtiazidom sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri jednotlivých zložkách podávaných samostatne, ale ktoré neboli pozorované v klinických skúšaniach.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu, najčastejšie najprv, použitím nasledujúcej 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 (frekvencia sa nedá určiť 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                závrat

menej časté                    parestézia

neznáme                        synkopa

##### **Poruchy oka**

menej časté                    rozmazané videnie

##### **Poruchy ucha a labyrintu**

menej časté                    tinitus

##### **Poruchy ciev**

menej časté                    hypotenzia

##### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

menej časté                    kašeľ

neznáme                        nekardiogénny pľúcny edém

##### **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                        zvýšenie hladiny kyseliny močovej v sére,  
zvýšenie hladiny bilirubínu a kreatinínu v sére, hypokaliémia,  
hyponatriémia, zvýšenie hladiny dusíka močoviny v krvi,  
neutropénia

### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti v súvislosti s niektorou z jednotlivých zložiek môžu byť potenciálnymi nežiaducimi účinkami pri kombinácii valsartanu a hydrochlórtiazidu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúšaní alebo po uvedení na trh.

#### Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií pri valsartane

##### **Poruchy krvi a lymfatického systému**

neznáme                              zníženie hladiny hemoglobínu, pokles hematokritu,  
trombocytopénia

##### **Poruchy imunitného systému**

neznáme                              iné hypersenzitívne/alergické reakcie vrátane sérovej choroby

##### **Poruchy metabolizmu a výživy**

neznáme                              zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia

##### **Poruchy ucha a labyrintu**

menej časté                            závrat

##### **Poruchy ciev**

neznáme                              vaskulitída

##### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

menej časté                            bolesť brucha

##### **Poruchy pečene a žlčových ciest**

neznáme                              zvýšenie hladín pečeňových funkcií

##### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

neznáme                              angioedém, vyrážka, svrbenie

##### **Poruchy obličiek a močových ciest**

neznáme                              zlyhanie obličiek

#### Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich účinkov pri hydrochlórtiazide

Hydrochlórtiazid sa už veľa rokov predpisuje vo veľkom rozsahu, často vo vyšších dávkach, ako sú podávané v Co-Valsacore. U pacientov boli počas monoterapie tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

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

neznáme                              nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm  
a skvamocelulárny karcinóm)<sup>1</sup>

##### **Poruchy krvi a lymfatického systému**

zriedkavé                              trombocytopénia niekedy s purpurou  
veľmi zriedkavé                      agranulocytóza, leukopénia, hemolytická anémia,  
zlyhanie kostnej drene  
neznáme                              aplastická anémia

##### **Poruchy imunitného systému**

veľmi zriedkavé                      hypersenzitívne reakcie

##### **Poruchy metabolizmu a výživy**

veľmi časté                              hypokaliémia, zvýšené hladiny tukov v krvi (najmä  
pri vyšších dávkach)  
časté                                      hyponatriémia, hypomagneziémia, hyperurikémia  
zriedkavé                              hyperkalcémia, hyperglykémia, glykozúria a  
zhoršenie metabolického stavu diabetu  
veľmi zriedkavé                      hypochloremická alkalóza

##### **Psychické choroby**

zriedkavé                              depresia, poruchy spánku

### **Poruchy nervového systému**

zriedkavé bolesť hlavy, závrat, parestézia

### **Poruchy oka**

zriedkavé zhoršenie zraku  
neznáme akútne glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia

### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

zriedkavé srdcové arytmie

### **Poruchy ciev**

časté posturálna hypotenzia

### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

veľmi zriedkavé respiračné ťažkosti vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

časté strata chuti do jedla, mierna nauzea a vracanie  
zriedkavé zápcha, gastrointestinálny diskomfort, hnačka  
veľmi zriedkavé pankreatitída

### **Poruchy pečene a žlčových ciest**

zriedkavé intrahepatálna cholestáza alebo žltáčka

### **Poruchy obličiek a močových ciest**

neznáme dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek

### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

časté urtikária a iné formy vyrážok  
zriedkavé fotosenzibilizácia  
veľmi zriedkavé nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza, reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus  
neznáme multiformný erytém

### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

neznáme pyrexia, asténia

### **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

neznáme svalové spazmy

### **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**

časté impotencia

<sup>1</sup> 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**

### Príznaky

Predávkovanie valsartanom môže vyústiť do výraznej hypotenzie, ktorá môže viesť k zníženej úrovni vedomia, obehovému zlyhaniu a/alebo šoku. Okrem toho sa z dôvodu predávkovania zložkou hydrochlórtiazidu môžu objaviť aj nasledujúce príznaky: nauzea, ospalosť, hypovolémia a nerovnováha elektrolytov so srdcovou arytmiou a svalovými spazmami.

### Liečba

Liečebné postupy závisia od času, ktorý uplynul od predávkovania a od typu a závažnosti príznakov, pričom stabilizácia obehového stavu má najvyššiu dôležitosť.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo na chrbte a má sa urýchlene doplniť

objem tekutín a soli.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg

V dvojito zaslepenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní sa u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný hydrochlórtiazidom 12,5 mg, pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 80 mg/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, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie  $\geq 10$  mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (60 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 12,5 mg (25 %) a hydrochlórtiazidom 25 mg (27 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný valsartanom 80 mg, sa pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/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, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie  $\geq 10$  mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 80/12,5 mg (51 %) v porovnaní s valsartanom 80 mg (36 %) a valsartanom 160 mg (37 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu voči ich jednotlivým zložkám, sa zaznamenalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/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) a valsartanom 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie  $\geq 10$  mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (64 %) v porovnaní s placebom (29 %) a hydrochlórtiazidom (41 %).

#### Valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg a 160 mg/25 mg

V dvojito zaslepenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní sa u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný hydrochlórtiazidom 12,5 mg, pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (TK < 140/90 mmHg alebo zníženie STK  $\geq 20$  mmHg alebo zníženie DTK  $\geq 10$  mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (50 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 25 mg (25 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný valsartanom 160 mg, sa pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) a pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/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 mg/25 mg a 160 mg/12,5 mg bol tiež štatisticky významný. Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie  $\geq 10$  mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (68 %) a 160/12,5 mg (62 %) v porovnaní s valsartanom 160 mg (49 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu voči ich jednotlivým zložkám, sa

zaznamenalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v porovnaní s placebom (1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými 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, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie  $\geq 10$  mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (81 %) a valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (76 %) v porovnaní s placebom (29 %) a jednotlivými monoterapiami, t. j. hydrochlórtiazidom 12,5 mg (41 %), hydrochlórtiazidom 25 mg (54 %) a valsartanom 160 mg (59 %).

Zníženie hladiny draslíka v sére v závislosti od veľkosti dávky sa vyskytlo v kontrolovaných klinických skúšaní s valsartanom + hydrochlórtiazidom. Zníženie hladiny draslíka v sére sa vyskytovalo častejšie u pacientov, ktorým bola podávaná dávka 25 mg hydrochlórtiazidu ako u tých s dávkou 12,5 mg hydrochlórtiazidu. V kontrolovaných klinických skúšaní s kombináciou valsartan/hydrochlórtiazid bol účinok hydrochlórtiazidu znižujúci draslík oslabený účinkom valsartanu šetriacim draslík.

V súčasnosti nie sú známe prospešné účinky kombinácie valsartanu 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 receptorov angiotenzínu II (Ang II). Účinkuje selektívne na AT<sub>1</sub> podtyp receptorov zodpovedajúci za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde AT<sub>1</sub> receptorov valsartanom môžu stimulovať neblokované receptory AT<sub>2</sub>, čo zrejme vyvažuje účinok na AT<sub>1</sub> receptory. Valsartan nemá žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na receptoroch AT<sub>1</sub> a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) vyššiu afinitu k AT<sub>1</sub> ako k AT<sub>2</sub> receptorom. Nie je známe, že by sa valsartan viazal alebo blokoval iné hormonálne receptory alebo iónové kanály dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Keďže neexistuje žiadny účinok na ACE a žiadne potencionovanie bradykinínu ani substancie P, je nepravdepodobné, že by antagonizy receptorov angiotenzínu II boli spojené s kašľom. V klinických skúšaní, kde sa valsartan porovnával s inhibítorom ACE, sa suchý kašeľ vyskytoval významne zriedkavejšie ( $P < 0,05$ ) u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili inhibítorom ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní u pacientov s anamnézou suchého kašľa počas liečby inhibítormi ACE malo kašeľ 19,5 % zúčastnených osôb liečených valsartanom a 19,0 % liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % liečených inhibítorom ACE ( $P < 0,05$ ).

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou spôsobuje pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. U väčšiny pacientov nastupuje antihypertenzný účinok po podaní jednorazovej perorálnej dávky v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne v priebehu 4 – 6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania sa maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke zvyčajne dosiahne v priebehu 2 – 4 týždňov a ostáva zachované počas dlhodobej liečby. Pri podávaní v kombinácii s hydrochlórtiazidom sa dosiahne významné aditívne zníženie krvného tlaku.

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

U pacientov s hypertenziou a 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  $\mu$ g/min; amlodipín: 55,4  $\mu$ g/min), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi < 120  $\mu$ mol/l). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ( $p < 0,001$ ) o 42 % (–24,2  $\mu$ g/min; 95 % CI: –40,4 až –19,1) pri valsartane a približne o 3 % (–1,7  $\mu$ g/min; 95 % CI: –5,6 až 14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách.

Ďalšia štúdia (DROP) skúmala účinnosť valsartanu v znižovaní UAE u 391 pacientov s hypertenziou (TK = 150/88 mmHg) s diabetom typu 2, albuminúriou (priemer = 102 µg/min; 20 – 700 µg/min) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = 80 µmol/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 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 diabetom 2. typu 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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu 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. Zistilo sa, že v kôre obličiek sa nachádzajú receptory s vysokou afinitou, ktoré sú primárnym väzbovým miestom pre účinok tiazidových diuretík a pre inhibíciu transportu  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  v distálnom stočenom tubule. Spôsob účinku tiazidov spočíva v inhibícii symportéra  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , pravdepodobne kompetíciou o väzbové miesto  $\text{Cl}^-$ , čo ovplyvňuje mechanizmy reabsorpcie elektrolytov, a to: priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakých množstvách a nepriamo znížením objemu plazmy diuretickým účinkom, následkom čoho sa zvýši aktivita renínu v plazme, sekrécia aldosterónu a vylučovanie draslíka obličkami a zníži sa draslík v sére. Funkčné prepojenie medzi renínom a aldosterónom je sprostredkované angiotenzínom II, a preto je pri súbežnom podávaní valsartanu úbytok draslíka v sére menej výrazný ako pri podávaní hydrochlórtiazidu v monoterapii.

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 podaním hydrochlórtiazidu. Táto pozorovaná interakcia nemá žiadny vplyv na použitie kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu, pretože kontrolované klinické skúšania dokázali jednoznačný antihypertenzný účinok, a to väčší ako pri monoterapii alebo pri placebe.

### 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 približne 8 hodín po podaní sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili s jedlom a nalačno. Toto zníženie AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan 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 %), najmä na sérový albumín.

#### Biotransformácia

Valsartan nepodlieha výraznej biotransformácii, pretože iba približne 20 % dávky sa nachádza vo forme metabolitov. V plazme sa identifikoval hydroxymetabolit v nízkych koncentráciách (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit nie je farmakologicky aktívny.

#### Eliminácia

Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h a  $t_{1/2\beta}$  približne 9 h). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83 % dávky) a renálne močom (asi 13 % dávky), hlavne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu približne 2 l/hod a jeho renálny klírens je 0,62 l/hod (asi 30 % celkového klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

### Hydrochlórtiazid

#### Absorpcia

Absorpcia hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je rýchla ( $t_{max}$  asi 2 hod). Zvýšenie priemernej AUC je v rozsahu terapeutických dávok lineárne a úmerné dávke. Vplyv jedla na absorpciu hydrochlórtiazidu, ak vôbec, má malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je 70 %.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4 – 8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórtiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40 – 70 %), najmä na sérový albumín. Hydrochlórtiazid sa tiež kumuluje v erytrocytoch, a to približne v 3-násobne vyšších koncentráciách ako v plazme.

#### Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme. V terminálnej eliminačnej fáze sa z plazmy vylučuje s eliminačným polčasom v priemere 6 až 15 hodín. Kinetika hydrochlórtiazidu sa pri opakovanom podávaní nemení a pri dávkovaní jedenkrát denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95 % absorbovanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom. Renálny klírens pozostáva z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálnych tubulov.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

U niektorých starších osôb sa pozorovala o niečo vyššia systémová expozícia valsartanu v porovnaní s mladšími; nepreukázal sa však klinický význam tohto zistenia. Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórtiazidu je u starších zdravých aj hypertenzných osôb nižší ako u mladých zdravých dobrovoľníkov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR) 30 – 70 ml/min nie je potrebná úprava odporúčanej dávky kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu.

Nie sú k dispozícii údaje o použití kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) a u dialyzovaných pacientov. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny a z organizmu sa nedá odstrániť dialýzou, zatiaľ čo odstránenie hydrochlórtiazidu možno dosiahnuť 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 závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval 3-násobný nárast AUC hydrochlórtiazidu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval 8-násobný nárast AUC hydrochlórtiazidu. Hydrochlórtiazid je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie pečene*

Vo farmakokinetickej štúdiu u pacientov s miernou (n = 6) až stredne závažnou (n = 5) poruchou funkcie pečene bola expozícia valsartanu približne dvojnásobne vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nie sú k dispozícii údaje o použití valsartanu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Závažná porucha funkcie pečene signifikantne neovplyvňuje farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Potenciálna toxicita kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní bola skúmaná u potkanov a kosmáčov (opíc) v štúdiách trvajúcich až šesť mesiacov. Nezistili sa žiadne nálezy, ktoré by vylúčili použitie terapeutických dávok u ľudí.

Zmeny zistené po používaní kombinácie v štúdiách chronickej toxicity boli s najväčšou pravdepodobnosťou spôsobené valsartanom. Cieľovým orgánom toxicity boli obličky, pričom reakcia bola výraznejšia u kosmáčov ako u potkanov. Používanie kombinácie viedlo k poškodeniu obličiek (nefropatia s bazofiliou tubulov, zvýšenie močoviny a kreatinínu v plazme a draslíka v sére, zvýšenie objemu moču a množstva elektrolytov v moči, a to u potkanov od dávky 30 mg/kg/deň valsartanu + 9 mg/kg/deň hydrochlórtiazidu a u kosmáčov od dávky 10 + 3 mg/kg/deň), pravdepodobne v dôsledku zmenenej renálnej hemodynamiky. Tieto dávky u potkanov predstavujú 0,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí (MRHD) a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m<sup>2</sup>. Tieto dávky predstavujú u kosmáčov 0,3-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí a 1,2-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m<sup>2</sup>. (Výpočet predpokladá perorálnu dávku valsartanu 320 mg/deň v kombinácii s dávkou hydrochlórtiazidu 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Vysoké dávky kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu spôsobili poklesy ukazovateľov červených krviniek (počet červených krviniek, hemoglobín, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/deň u potkanov a 30 + 9 mg/kg/deň u kosmáčov). Tieto dávky u potkanov predstavujú 3-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí a 12-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prepočítané na mg/m<sup>2</sup>. Tieto dávky predstavujú u kosmáčov 0,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD)



prepočítané na mg/m<sup>2</sup>. (Výpočet predpokladá perorálnu dávku valsartanu 320 mg/deň v kombinácii s dávkou hydrochlórtiazidu 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

U kosmáčov sa zistilo poškodenie žalúdočnej sliznice (od dávky 30 + 9 mg/kg/deň). Podávanie kombinácie tiež spôsobilo v obličkách hyperpláziu aferentných arteriol (u potkanov po dávke 600 + 188 mg/kg/deň a u kosmáčov od dávky 30 + 9 mg/kg/deň). Tieto dávky predstavujú u kosmáčov 0,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) na mg/m<sup>2</sup>. Tieto dávky u potkanov predstavujú 18-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí (MRHD) a 73-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) na mg/m<sup>2</sup>. (Výpočet predpokladá perorálnu dávku valsartanu 320 mg/deň v kombinácii s dávkou hydrochlórtiazidu 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

Vyššie uvedené účinky sú zrejme dôsledkom farmakologických účinkov vysokých dávok valsartanu (blokáda inhibičných účinkov angiotenzínu II na uvoľňovanie renínu a stimulácia buniek produkujúcich renín) a vyskytujú sa aj pri používaní ACE inhibítorov. Tieto zistenia zrejme nie sú významné pri použití terapeutických dávok valsartanu u ľudí.

Nevykonalí sa skúšania kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu zamerané na mutagenitu, klastogenitu alebo karcinogenitu, pretože medzi týmito dvoma liečivami sa nepreukázala interakcia. Tieto skúšania sa však vykonali jednotlivo s valsartanom a hydrochlórtiazidom a nepreukázali sa žiadne dôkazy mutagenity, klastogenity alebo karcinogenity pre valsartan a žiadne dôkazy mutagenity alebo klastogenity pre hydrochlórtiazid. Niektoré experimentálne modely uvádzajú nejednoznačný dôkaz karcinogénnej aktivity pre hydrochlórtiazid.

Maternálne toxické dávky valsartanu u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu preživaníu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupkovej 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 u ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg). Podobné výsledky boli pozorované po použití kombinácie valsartan/hydrochlórtiazid u potkanov a králikov. U potkanov a králikov sa v štúdií embryu-fetálneho vývoja (Segment II) po použití kombinácie valsartanu/hydrochlórtiazidu nezaznamenala žiadna teratogenita, avšak sa pozorovala fetotoxicita spojená s maternálnou toxicitou.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)  
monohydrát laktózy  
stearát horečnatý (E470b)  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón K-25  
koloidný oxid kremičitý bezvodý

#### Filmový obal:

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 4000  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172) – iba v 80 mg/12,5 mg a 160 mg/25 mg filmom obalených tabletách

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (PVC/PE/PVDC-fólia, Alu-fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Co-Valsacor 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0340/09-S

Co-Valsacor 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0341/09-S

Co-Valsacor 160 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0342/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. júna 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. marca 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).