

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valsartan HCT Teva 80/12,5 mg
Valsartan HCT Teva 160/12,5 mg
Valsartan HCT Teva 160/25 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta Valsartanu HCT Teva 80/12,5 mg obsahuje 29,72 mg monohydrátu laktózy a 0,25 mg lecitínu (obsahuje sójový olej).
Každá filmom obalená tableta Valsartanu HCT Teva 160/12,5 mg obsahuje 71,94 mg monohydrátu laktózy, 0,50 mg lecitínu (obsahuje sójový olej) a 0,56 mg oranžovej žlte FCF (E110).
Každá filmom obalená tableta Valsartanu HCT Teva 160/25 mg obsahuje 59,44 mg monohydrátu laktózy a 0,50 mg lecitínu (obsahuje sójový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Valsartan HCT Teva 80/12,5 mg: ružové oválne obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, 11 x 5,8 mm, označené "V" na jednej strane a "H" na druhej strane.
Valsartan HCT Teva 160/12,5 mg: červené oválne obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, 15 x 6 mm, označené "V" na jednej strane a "H" na druhej strane.
Valsartan HCT Teva 160/25 mg: oranžové oválne obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, 15 x 6 mm, označené "V" na jednej strane a "H" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Fixná kombinácia dávok Valsartanu HCT Teva je indikovaná u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne regulovaný monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Valsartanu HCT Teva je jedna filmom obalená tableta 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 regulovaný monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom za predpokladu, že sa dodržiava odporúčaná postupná titrácia dávky jednotlivých zložiek.

Klinická odpoveď na Valsartan HCT Teva sa má vyhodnotiť po začatí liečby a ak sa krvný tlak neupraví, dávka sa môže zvýšiť tak, že sa zvýši jedna zo zložiek na maximálnu dávku 320/25mg.

Antihypertenzný účinok sa v podstate dosiahne do 2 týždňov.

U väčšiny pacientov sa maximálne účinky pozorujú do 4 týždňov. U niektorých pacientov však môže byť potrebných 4 až 8 týždňov liečby, čo treba vziať do úvahy pri titrácii dávok.

Osobitné skupiny

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg. Úprava dávky hydrochlórtiazidu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná. Vzhľadom na valsartanovú zložku je Valsartan HCT Teva 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 pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Valsartan HCT Teva sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov vzhľadom na chýbajúce údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na valsartan, hydrochlórtiazid, iné deriváty sulfónamidov, sójový olej, arašidový 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, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- Súbežné užívanie Valsartanu HCT Teva s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) < 60 ml/min/1,73m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zmeny elektrolytov v sére

Valsartan

Neodporúča sa súbežné používanie doplnkov draslíka, diuretik šetriacich draslík, náhrad solí s obsahom draslíka alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka (heparín, atď.).

Podľa potreby sa odporúča monitorovanie hladiny 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. To môže viesť k hyperkalcémii.

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

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, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretik, sa môže v zriedkavých prípadoch po začatí liečby Valsartanom HCT Teva objaviť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa má upraviť pred začiatkom liečby Valsartanom HCT Teva.

Pacienti so závažným chronickým zlyhaním 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 zlyhaním srdca), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo smrťou. Vyšetrenie pacientov so srdcovým zlyhaním alebo po infarkte myokardu musí vždy zahŕňať aj vyšetrenie funkcie obličiek. Použitie Valsartanu HCT Teva u pacientov s ťažkým chronickým zlyhaním srdca nebolo stanovené. Nemožno preto vylúčiť, že v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón môže aj podávanie Valsartanu HCT Teva súvisieť s poruchou funkcie obličiek. Valsartan HCT Teva sa u týchto pacientov nemá používať.

Stenóza renálnej artérie

Valsartan HCT Teva sa nemá používať na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou a bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky, keďže sa u tejto skupiny pacientov môžu zvýšiť hladiny močoviny v krvi a hladiny kreatinínu v sére.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení Valsartanom HCT Teva, pretože ich renín-angiotenzínový systém nie je aktivovaný.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 30 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú Valsartan HCT Teva, sa odporúča pravidelné sledovanie draslíka v sére, kreatinínu a hladiny kyseliny močovej.

Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným použitím valsartanu/hydrochlórtiazidu u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy sa má Valsartan HCT Teva používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). Tiazidy sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, keďže 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 v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba Valsartanom HCT Teva má byť okamžite ukončená a nemá byť opakovane začatá (pozri časť 4.8).

Systémový lupus erythematosus

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

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu zmeniť toleranciu glukózy a zvýšiť sérové hladiny cholesterolu, triglyceridov a kyseliny močovej. Možno bude potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálne podávaných antidiabetík u diabetických pacientov.

Tiazidy môžu znižovať exkréciu vápnika do moču a spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére aj pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže byť dôkazom základného ochorenia hyperparatyreoidizmu. Pred vyšetrením funkcie prítomnej žľazy sa majú tiazidy vysadiť.

Fotosenzitivita

Pri užívaní tiazidových diuretík boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby objaví fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa považuje opätovné podanie diuretika za nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponované miesta pred slnkom alebo umelým UVA.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA považuje za nevyhnutnú, má sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre používanie 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).

Všeobecne

Opatrnosť je potrebná u pacientov s precitlivosťou na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II v anamnéze. Precitlivosť na hydrochlórtiazid je pravdepodobnejšia u pacientov s alergiami alebo astmou.

Choroidálna efúzia, akútna myopatia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid, sulfónamid, je spájaný s idiosynkratickou reakciou vedúcou k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľko hodín až jedného týždňa 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. Je potrebné zvážiť okamžitú farmakologickú alebo chirurgickú liečbu pokiaľ vnútroočný tlak zostáva nekontrolovateľný. 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. 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).

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, Valsartan HCT Teva sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba.

Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Pomocné látky

Laktóza

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

Lecitín

Ak je pacient precitlivý na arašidy alebo sóju, nemá používať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

Valsartan HCT Teva 160/12,5 mg tiež obsahuje oranžovú žlt' FCF (E110), ktorá môže spôsobiť hypersenzitívne reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spojené s valsartanom aj hydrochlorotiazidom

Súbežné použitie sa neodporúča

Lítium

Počas súbežného používania lítia s ACE inhibítormi, antagonistami receptora angiotenzínu II alebo tiazidom, vrátane hydrochlórtiazidu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicity. Keďže tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, riziko toxických účinkov lítia sa môže pri

Valsartane HCT Teva pravdepodobne ďalej zvýšiť. Ak sa preukáže, že je táto kombinácia potrebná, odporúča sa dôkladné sledovanie hladín lítia v sére.

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Iné antihypertenzíva

Valsartan HCT Teva môže zvýšiť účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, vazodilatancií, ACEI, ARB, betablokátorov, blokátorov kalciových kanálov a priamych inhibítorov renínu [DRI])

Presorické amíny (napr. noradrenalín a adrenalín)

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

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

NSAID môžu oslabiť antihypertenzný účinok antagonistov angiotenzínu II a hydrochlórtiazidu ak sa podávajú súbežne. Navyše, súbežné používanie Valsartanu HCT Teva a NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a k 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) s ARB, ACEI alebo aliskirénom

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 látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

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

In vitro údaje naznačujú, že valsartan je substrátom vychytávacích pečenevých transportérov OATP1B1/OATP1B3 a pečenevého efluxného transportéra MRP2. Klinický význam tohto nálezu je nejasný. Súbežné podávanie inhibítorov vychytávacích transportérov (napr. rifampicín, cyklosporín) alebo inhibítorov efluxných transportérov (napr. ritonavir) môže zvýšiť systémovú expozíciu na valsartan. Pri začatí alebo ukončení súbežného podávania uvedených liečiv je potrebná primeraná opatrnosť.

Žiadne interakcie

V liekových interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili klinicky významné liekové interakcie s valsartanom alebo s inými z nasledujúcich liečiv: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlórtiazid, amlodipín, glibenklamid. Digoxín a indometacín môžu vzájomne spolupôsobiť s hydrochlórtiazidom, ktorý je zložkou Valsartanu HCT Teva (pozri interakcie spojené s hydrochlórtiazidom).

Interakcie spojené s hydrochlórtiazidom

Súbežné užívanie 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 tieto lieky majú predpísať s kombináciou hydrochlórtiazidu a valsartanu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme (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 III a s antipsychotikami.

Lieky ovplyvňujúce sérové hladiny sodíka

Hyponatriémia vyvolaná diuretikami môže byť potenciovaná s 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 udalosti napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných srdcovými glykozidmi (pozri časť 4.4).

Soli vápnika a vitamín D

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

Antidiabetiká (perorálne antidiabetiká a inzulín)

Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík. Metformín sa má užívať s opatrnosťou vzhľadom na riziko vzniku laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórtiazidu.

Beta-blokátory a diazoxid

Súbežné používanie tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, s beta-blokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu zvýšiť hyperglykemický účinok diazoxidu.

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

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikosurík, keďže hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

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 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. Časové rozdelenie dávkovania hydrochlórtiazidu a živíc, napr. podanie hydrochlórtiazidu najmenej 4 pred alebo 4-6 hodín po podaní živíc však môže takúto interakciu minimalizovať.

Cytotoxické látky

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu znižovať renálnu exkréciu cytotoxických liečiv (napr. cyklofosamid, metotrexát) a zvyšovať ich myelosupresívne účinky.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, zvyšujú účinnosť relaxancií kostrového svalstva ako napr. derivátov kurare.

Cyklosporín

Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií súvisiacich s dnou.

Alkohol, anestetiká a sedatíva

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

Metyldopa

Ojedinelé prípady hemolytickej anémie sa vyskytli u pacientov, ktorí dostávali súbežne liečbu metyldopou a hydrochlórtiazidom.

Jódové kontrastné médiá

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Valsartan

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; mierne zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s inhibítormi receptorov angiotenzínu II (AIIRA), pre túto skupinu liekov môže existovať rovnaké riziko. Pokiaľ sa pokračujúca liečba s AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, má sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Pri zistení gravidity treba liečbu AIIRA ihneď ukončiť a, ak je to vhodné, treba začať alternatívnu liečbu.

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

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

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, sa majú dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri tiež časť 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 účinku hydrochlórtiazidu môže jeho používanie počas druhého a

tretieho trimestra oslabiť fetoplacentárnu perfúziu a môže vyvolať u plodu a novorodenca účinky ako sú žltáčka, porucha elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.

Dojčenie

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia. Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa použitie Valsartanu HCT Teva 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 na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov treba mať na pamäti, že sa môže príležitostne vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách a laboratorne nálezy vyskytujúce sa častejšie pri kombinácii valsartanu s hydrochlórtiazidom oproti placebo alebo v individuálnych hláseniach po uvedení na trh sú uvedené nižšie podľa triedy 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 štúdiách.

Nežiaduce liekové reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou 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 (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií u valsartanu/hydrochlórtiazidu

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté dehydratácia

Poruchy nervového systému

Menej časté parestézia

Veľmi zriedkavé závrat

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 nekardiogénny edém pľúc

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, zvýšená hladina močovínového dusíka v krvi, neutropénia

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce účinky hlásené v minulosti v súvislosti s niektorou z jednotlivých zložiek môžu byť potenciálnymi nežiaducimi účinkami Valsartanu HCT Teva, dokonca aj vtedy, keď neboli pozorované v klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich účinkov valsartanu

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme	znížená hladina hemoglobínu, pokles hematokritu, trombocytópénia
---------	--

Poruchy imunitného systému

Neznáme	iné hypersenzitívne/alergické reakcie, vrátane sérovej choroby
---------	--

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme	zvýšený draslík 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 hodnôt funkcie pečene
---------	--------------------------------

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme	angioedém, bulózna dermatitída vyrážka, svrbenie
---------	--

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme	zlyhanie obličiek
---------	-------------------

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich účinkov hydrochlórtiazidu

Hydrochlórtiazid sa vo veľkej miere predpisoval mnoho rokov, často vo vyšších dávkach ako sú dávky podávané vo Valsartane HCT Teva. U pacientov liečených monoterapiou tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

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

Neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
---------	--

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé	trombocytópénia niekedy s purpurou agranulocytóza, leukopénia, hemolytická anémia,
Veľmi zriedkavé:	útlm 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
-------------	---

Časté	vyšších dávkach)
Zriedkavé	hyponatriémia, hypomagneziémia, hyperurikémia hyperkalciémia, hyperglykémia, glykozúria a zhoršenie metabolického stavu diabetu
Veľmi zriedkavé	hypochloremická alkalóza
Psychické poruchy	
Zriedkavé	depresia, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Zriedkavé	bolesť hlavy, závraty, parestézia
Poruchy oka	
Zriedkavé	zhoršenie zraku
Neznáme	choroidálna efúzia, akútne glaukóm s uzavretým uhlom, akútne myopia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	srdcové arytmie
Poruchy ciev	
Časté	posturálna hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	strata chuti do jedla, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé	zápcha, nepríjemné pocity v žalúdku a črevách, 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 druhy vyrážok
Zriedkavé	fotosenzibilizácia
Veľmi zriedkavé	nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza, kožné reakcie podobné lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus
Neznáme	erythema multiforme
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

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 ku poruchám vedomia, obehovému kolapsu a/alebo šoku. Okrem toho sa následkom predávkovania

hydrochlórtiazidovou zložkou môžu objaviť aj nasledujúce príznaky a prejavy: nauzea, ospalosť, hypovolémia a porucha elektrolytov so srdcovou arytmiou a svalovými kŕčmi.

Liečba

Terapeutické opatrenia závisia od času požitia a typu a závažnosti symptómov, pričom prvoradá je zabezpečiť stabilizáciu obehového systému.

Ak dôjde k hypotenzii, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a urýchlene mu doplniť tekutiny a soli. Valsartan sa nedá odstrániť hemodialýzou pre jeho silnú väzbu na plazmu, zatiaľ čo odstránenie hydrochlórtiazidu sa dosiahne dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB) a diuretiká, valsartan a diuretiká; ATC kód: C09DA03.

Valsartan/hydrochlórtiazid

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií sa u pacientov s nedostatočnou reguláciou hydrochlórtiazidom 12,5 mg zaznamenal výrazne vyšší priemerný pokles 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, výrazne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK <90 mmHg alebo pokles ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (60 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 12,5 mg (25 %) a hydrochlórtiazidom 25 mg (27 %).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií sa u pacientov s nedostatočnou reguláciou valsartanom 80 mg zaznamenal výrazne vyšší priemerný pokles systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 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, výrazne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK <90 mmHg alebo pokles ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (51%) v porovnaní s valsartanom 80 mg (36 %) a valsartanom 160 mg (37 %).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálnym usporiadaním porovnávajúcim rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu a ich komponentov, sa zaznamenal výrazne vyšší priemerný pokles systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 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) aj valsartanom 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navyše, výrazne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK <90 mmHg alebo pokles ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartanu/hydrochlórtiazidu 80 mg/12,5 mg (64 %) v porovnaní s placebom (29 %) a hydrochlórtiazidom (41 %).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií sa u pacientov s nedostatočnou reguláciou hydrochlórtiazidom 12,5 mg zaznamenal vyšší priemerný pokles 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, výrazne vyššie percento pacientov odpovedalo (TK <140/90 mmHg alebo pokles STK ≥ 20 mmHg alebo pokles DTK ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (50 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 25 mg (25 %).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií sa u pacientov s nedostatočnou reguláciou valsartanom 160 mg, pozorovalo výrazné zníženie priemerného systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) a pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v porovnaní s valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdiel v poklese TK medzi dávkami 160 mg/25 mg a 160 mg/12,5 mg dosiahol štatistickú významnosť. Navyše, významne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK

<90 mmHg alebo pokles ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (68 %) a 160 mg/12,5 mg (62 %) v porovnaní s valsartanom 160 mg (49 %).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcimi rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu a ich komponentov, sa zaznamenal výrazne vyšší priemerný pokles systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 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 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 vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK <90 mmHg alebo pokles ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (81 %) a valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/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 dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií sa u pacientov s nedostatočnou reguláciou hydrochlórtiazidom 12,5 mg zaznamenal vyšší priemerný pokles 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, výrazne vyššie percento pacientov odpovedalo (TK <140/90 mmHg alebo pokles STK ≥ 20 mmHg alebo pokles DTK ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (50 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 25 mg (25 %).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií sa u pacientov s nedostatočnou reguláciou valsartanom 160 mg, pozorovalo výrazné zníženie priemerného systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) a pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v porovnaní s valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdiel v poklese TK medzi dávkami 160 mg/25 mg a 160 mg/12,5 mg dosiahol štatistickú významnosť. Navyše, významne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK <90 mmHg alebo pokles ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (68 %) a 160 mg/12,5 mg (62 %) v porovnaní s valsartanom 160 mg (49 %).

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcimi rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu a ich komponentov, sa zaznamenal výrazne vyšší priemerný pokles systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 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 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 vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK <90 mmHg alebo pokles ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (81 %) a valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/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 receptorov angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na podtyp receptora AT₁, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu 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. Nie je známe, či valsartan viaže alebo blokuje iné hormonálne receptory alebo iónové kanály, o ktorých a vie, že sú dôležité pre kardiovaskulárnu reguláciu.

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 žiadna potenciácia bradykinínu ani substancie P, je nepravdepodobné, že by antagonista angiotenzínu II súviseli s kašľom.

V klinických skúšaní, keď sa valsartan porovnával s ACE inhibítorom, sa suchý kašeľ vyskytoval výrazne zriedkavejšie ($P < 0,05$) u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili ACE inhibítorom (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní na pacientoch s anamnézou suchého kašľa počas liečby ACE inhibítormi malo kašeľ 19,5% zúčastnených osôb liečených valsartanom a 19,0 % liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5 % osôb liečených ACE inhibítorom ($P < 0,05$).

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou spôsobuje pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzný účinok pretrváva 24 hodín po podaní dávky. 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. 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 dosiahne ďalšie významné zníženie krvného tlaku.

Náhle vysadenie valsartanu nebolo spojené s rebound fenoménom hypertenzie (syndróm náhleho vysadenia), ani ďalšími nežiaducimi klinickými udalosťami.

U hypertenzných pacientov 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 µg/min; amlodipín: 55,4 µg/min), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi < 120 µmol/l). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ($p < 0,001$) o 42% ($-24,2$ µg/min; 95 % IS: $-40,4$ až $-19,1$) pri valsartane a asi o 3 % ($-1,7$ µg/min; 95 % IS: $-5,6$ až $14,9$) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách. Štúdia zníženia proteinúrie valsartanom DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u 391 hypertenzných pacientov (BP = 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 hypertenzných pacientov s diabetom typu 2. Po 30 týždňoch bola percentuálna zmena UAE oproti východiskovej hodnote významne znížená o 36 % pri 160 mg valsartanu (95 % IS: 22 až 47 %), a o 44 % pri 320 mg valsartanu (95 % IS: 31 až 54 %). Záverom štúdie bolo, že 160–320 mg valsartanu u hypertenzných pacientov s diabetom typu 2 vyvolalo klinicky významné zníženie UAE.

Iné: Duálna blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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 diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes 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 inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes 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 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 kanáliku obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa nachádza receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom pôsobenia tiazidových diuretík a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom kanáliku. Spôsob účinku tiazidov spočíva v inhibícii symportéra Na⁺Cl⁻, pravdepodobne kompetíciou o väzbové miesto Cl⁻, čo vedie k ovplyvneniu mechanizmov reabsorpcie elektrolytov, a to priamo zvýšením vylučovania sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy, s následným znížením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom a zníženie hladín sérového draslíka. Spojenie renínu a aldosterónu je sprostredkované angiotenzínom II, a preto je pri súbežnom podávaní valsartanu zníženie hladín sérového draslíka menej výrazné ako bolo pozorované 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 (Odds Ratio) 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 ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ 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 kombinované použitie 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 valsartanu (meranú ako AUC) 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 sa valsartan 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 vyskytuje 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 klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlórtiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je rýchla (t_{\max} asi 2 h). V rozsahu terapeutických dávok je zvyšovanie priemernej AUC lineárne a úmerné dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlórtiazidu (ak vôbec existuje) 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, v hladine približne o 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

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR) 30-70 ml/min nie je potrebná úprava odporúčaných dávok Valsartanu HCT Teva.

Nie sú dostupné žiadne údaje o Valsartane HCT Teva u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GRF < 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 funkcii 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 ťažkým poškodením 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 približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nie sú k dispozícii údaje o použití valsartanu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Ochorenie pečene signifikantne neovplyvňuje farmakokinetiku hydrochlórtiazidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Potenciálna toxicita kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní sa skúmala u potkanov a kozmáčov (opíc) 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 s najväčšou pravdepodobnosťou spôsobené zložkou valsartanu. Toxikologickým cieľovým orgánom boli obličky, pričom reakcia bola výraznejšia u kozmáčov ako u potkanov. Používanie kombinácie viedlo k poškodeniu obličiek (nefropatia s bazofiliou tubulov, zvýšenie plazmatických hladín močoviny, zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu a sérového draslíka, 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 kozmáčov od dávky 10 + 3 mg/kg/deň), pravdepodobne v dôsledku zmeny renálnej hemodynamiky. Tieto dávky u potkanov predstavujú 0,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu pre ľudí a 3,5-násobok hydrochlórtiazidu (MRHD) odporúčanej dávky pre ľudí na mg/m². Tieto dávky predstavujú u kozmáčov 0,3-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu pre ľudí a 1,2-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu (MRHD) na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň valsartanu v kombinácii s dávkou 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-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu (MRHD) pre ľudí a 12-násobok hydrochlórtiazidu (MRHD) odporúčanej dávky pre ľudí na mg/m². Tieto dávky predstavujú u kozmáčov 0,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky (MRHD) valsartanu pre ľudí a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku valsartanu 320 mg/deň v kombinácii s dávkou hydrochlórtiazidu 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

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

Zdá sa, že vyššie uvedené účinky sú dôsledkom farmakologických účinkov vysokých dávok valsartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu vyvolanej angiotenzinom II, so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a vyskytujú sa aj pri ACE inhibítoroch. Zdá sa, že tieto zistenia nie sú významné pre používanie 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 skúšania sa však vykonali samostatne 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 sa u potkanov a králikov nezaznamenali žiadne dôkazy o teratogenite, pozorovala sa však fetotoxicita spojená s maternálnou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
laktóza, monohydrát
kroskarmelóza, sodná soľ
povidón K29-32
mastenec
stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Filmový obal

Valsartan HCT Teva 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)

Valsartan HCT Teva 160/12,5 mg:

polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
lecitín (obsahuje sójový olej) (E322)
červený oxid železitý (E172)
hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110)

Valsartan HCT Teva 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

Fľaša: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Fľaša: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blister

Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 tabliet.

PE fľaša

Veľkosť balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 filmom obalených tabliet.

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 REGISTRÁCI

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Valsartan HCT Teva 80/12,5 mg: 58/0152/09-S

Valsartan HCT Teva 160/12,5 mg: 58/0153/09-S

Valsartan HCT Teva 160/25 mg : 58/0154/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16.marca 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21.novembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022