

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Blessin Plus H 80/12,5 mg potahované tablety
Blessin Plus H 160/12,5 mg potahované tablety
Blessin Plus H 160/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.
Jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta přípravku Blessin Plus H 80/12,5 mg obsahuje 29,72 mg monohydrátu laktosy a 0,25 mg lecithinu (obsahuje sójový olej).
Jedna potahovaná tableta přípravku Blessin Plus H 160/12,5 mg obsahuje 71,94 mg monohydrátu laktosy, 0,50 mg lecithinu (obsahuje sójový olej) a 0,56 mg oranžové žluti (E110).
Jedna potahovaná tableta přípravku Blessin Plus H 160/25 mg obsahuje 59,44 mg monohydrátu laktosy a 0,50 mg lecithinu (obsahuje sójový olej).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Blessin Plus H 80/12,5 mg: růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety, 11x5,8 mm, označené písmenem "V" na jedné straně a "H" na druhé.
Blessin Plus H 160/12,5 mg: červené, oválné, bikonvexní potahované tablety, 15x6 mm, označené písmenem "V" na jedné straně a "H" na druhé.
Blessin Plus H 160/25 mg: oranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety, 15x6 mm, označené písmenem "V" na jedné straně a "H" na druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze dospělých pacientů.

Fixní kombinace Blessin Plus H je indikována u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií valsartanem nebo hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Blessin Plus H X mg/Y mg je jedna potahovaná tableta denně. Je doporučena titrace dávky jednotlivých složek. Titrace jednotlivých složek na další vyšší dávku by

měla být v každém případě provedena tak, aby bylo minimalizováno riziko hypotenze a dalších nežádoucích účinků.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážena přímá změna z monoterapie na fixní kombinaci u těch pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně upraven monoterapií valsartanem či hydrochlorothiazidem, za předpokladu, že je dodržen doporučený postup titrace jednotlivých složek.

Klinická odpověď na přípravek Blessin Plus H by měla být vyhodnocena po zahájení terapie, a pokud zůstává krevní tlak neupraven, může být dávka zvýšena navýšením kterékoli ze složek, až na maximální dávku Blessin Plus H 320 mg/25 mg.

Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů.

U většiny pacientů je maximálního účinku dosaženo během 4 týdnů. Přesto je u některých pacientů vyžadována léčba po dobu 4-8 týdnů. To by mělo být bráno v úvahu během titrace dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (poměr glomerulární filtrace (GFR) ≥ 30 ml/min) není zapotřebí úprava dávkování. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Blessin Plus H kontraindikován u pacientů s těžkým renálním poškozením (GFR < 30 ml/min) a anurií (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Diabetes mellitus

Současné užívání valsartanu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem (viz bod 4.3)

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg (viz bod 4.4). U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky hydrochlorothiazidu. Vzhledem k přítomnosti valsartanové složky je přípravek Blessin Plus H kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením jater nebo s biliární cirhózou a cholestázou. (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není přípravek Blessin Plus H doporučován k použití u dětí mladších 18 let.

Způsob podání

Přípravek Blessin Plus H může být užíván s jídlem či nalačno a má být podáván s vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo jiné léčivé přípravky odvozené od sulfonamidů, sójový olej, podzemnicový olej nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžké poškození jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Těžké poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), anurie.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.
- Současné užívání přípravku Blessin Plus H s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Blessin Plus H vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Změny krevních elektrolytů

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Během léčby thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, byly hlášeny případy hypokalemie. Doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v séru. Léčba thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, může být spojena se vznikem hyponatremie a hypochloremické alkalózy. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, zvyšují exkreci hořčiku močí, což může vést ke vzniku hypomagnezemie. Exkrece vápníku je thiazidovými diuretiky snížena, což může vést ke vzniku hyperkalcemie.

Jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být prováděny pravidelné kontroly sérových elektrolytů.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí objemu

Pacienti léčení thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, by měli být sledováni pro vznik známek nerovnováhy elektrolytů či tekutin.

U pacientů se závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí objemu, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby přípravkem Blessin Plus H. Deplece sodíku a/nebo objemu má být upravena před zahájením léčby přípravkem Blessin Plus H.

Pacienti s těžkým chronickým srdečním selháním či jinou chorobou spojenou s aktivací renin-angiotensin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (například pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Hodnocení pacientů se srdečním selháním nebo po prodělaném infarktu myokardu má vždy zahrnovat posouzení renálních funkcí. Použití přípravku Blessin Plus H u pacientů s těžkým chronickým srdečním selháním nebylo stanoveno. Protože se jedná o inhibitor renin-angiotensin-aldosteronového systému, může být použití přípravku Blessin Plus H též spojeno se zhoršením ledvinných funkcí. Přípravek Blessin Plus H by u těchto pacientů neměl být používán.

Stenóza renálních tepen

Přípravek Blessin Plus H by neměl být užíván k léčbě hypertenze u pacientů s unilaterální či bilaterální stenózou renální tepny či stenózou tepny solitární ledviny, protože u těchto pacientů může dojít ke zvýšení krevních hladin urey a sérového kreatininu.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčení přípravkem Blessin Plus H, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivovaný.

Stenóza aortální a dvojčípé chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilatátorů je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo dvojčípé chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není zapotřebí úprava dávkování (viz bod 4.2). Pokud je přípravek Blessin Plus H indikován u pacientů s poruchou funkce ledvin, doporučuje se periodické monitorování hladin sérového draslíku, kreatininu a kyseliny močové.

Současné užívání antagonistů receptoru angiotensinu (ARBs), včetně valsartanu, nebo inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEIs) spolu s aliskirenem je u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindikováno (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3 a 4.5).

Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním kombinace valsartanum/hydrochlorothiazidum u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater bez cholestázy by měl být přípravek Blessin Plus H používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). U pacientů s poškozením jater nebo progresivním jaterním onemocněním mají být thiazidy užívány s opatrností, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vyvolat jaterní kóma.

Angioedém v anamnéze

Angioedém včetně otoku hrtanu a glottis, způsobující obtíže při dýchání a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyku byl vzácně zaznamenán u pacientů léčených valsartanem; u některých z těchto pacientů se v minulosti vyskytl angioedém v souvislosti s léčbou jinými léky včetně ACE inhibitorů. Léčba přípravkem Blessin Plus H musí být při výskytu angioedému okamžitě ukončena a těmto pacientům nesmí být Blessin Plus H už nikdy podán (viz bod 4.8).

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukosovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

Thiazidy mohou snižovat exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem přítomné hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsvysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC – non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC – basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC – squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru mají být pacientům doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Blessin Plus H obsahuje laktosu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Blessin Plus H obsahuje lecithin (sójový olej)

U pacientů hypersenzitivních na burské oříšky nebo sóju je tento léčivý přípravek kontraindikován.

Blessin Plus H obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Blessin Plus H 160/12,5 mg rovněž obsahuje oranžovou žlut (E110), která může vyvolat hypersenzitivní reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce spojené s valsartanem a hydrochlorothiazidem

Souběžné podání není doporučeno

Lithium

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a toxicita byly zaznamenány během souběžného použití s inhibitory ACE nebo s antagonisty receptoru angiotenzinu II, a thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu. Vzhledem k tomu, že renální clearance lithia je thiazidy snížena, riziko toxicity lithia může být pravděpodobně dále zvýšeno s užíváním přípravku Blessin Plus H. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru.

Při souběžném podání je vyžadována opatrnost

Jiná antihypertenziva

Přípravek Blessin Plus H může zesilovat účinek jiných antihypertenzních látek (např. guanethidin, methyldopa, vasodilatátory, ACEI, blokátory receptoru pro angiotensin (ARBs), betablokátory, blokátory vápníkových kanálů a přímé inhibitory reninu (DRIs)).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalémie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Vazopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)

Je možná snížená reakce na vazopresorické aminy. Klinický význam tohoto efektu je nejistý a nedostatečný k tomu, aby to vyloučilo jejich použití.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAIDs

NSAIDs mohou snížit antihypertenzní účinek jak antagonistů angiotenzinu II, tak hydrochlorothiazidu, pokud jsou podávány současně. Současné podávání přípravku Blessin Plus H a NSAIDs může navíc vést ke zhoršení renálních funkcí a zvýšení sérové hladiny draslíku. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

Interakce týkající se valsartanu

Duální blokáda renin-angiotenzin systému (RAS) s ARB, ACEI nebo aliskirenem:

Při současném podávání ARB, včetně valsartanu, s jinými látkami blokujícími RAAS jako jsou ACE inhibitory nebo aliskiren je nutná obezřetnost (viz bod 4.4).

Současné užívání antagonistů receptoru angiotenzinu (ARBs), včetně valsartanu, nebo inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEIs) spolu s aliskirenem je u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podání není doporučeno

Diuretika šetřící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku

Pokud je užívání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem nezbytné, je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

Transportní proteiny

Výsledky z *in vitro* studie naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Současné podávání inhibitorů přenašeče (jako je rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.

Při zahajování nebo ukončování současné léčby s těmito přípravky postupujte s odpovídající opatrností.

Žádné interakce

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valsartanu s následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid. Digoxin a indometacin mohou interagovat s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Blessin Plus H (viz interakce týkající se hydrochlorothiazidu).

Interakce týkající se hydrochlorothiazidu

Při souběžném podání je vyžadována opatrnost

Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku

Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny současným podáním kalium-deplečních diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-valsartan, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na sérový draslík (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou způsobit torsades de pointes

Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností, pokud je podáván souběžně s léčivými přípravky, zvláště antiarytmiky třídy Ia, třídy III a některými antipsychotiky, která mohou způsobovat torsades de pointes.

Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku

Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků, jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika atd. Při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků se doporučuje opatrnost.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem (viz bod 4.4).

Soli vápníku a vitamín D

Podání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik a solí vápníku může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Antidiabetika (perorální látky a inzulin)

Léčba thiazidovými diuretiky může ovlivnit glukosovou toleranci. Mohou být zapotřebí úpravy dávek antidiabetických léků.

S ohledem na riziko možného funkčního renálního selhání spojeného s hydrochlorothiazidem by měl být metformin používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy.

Betablokátory a diazoxid

Současné podání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčivé přípravky používané v léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a alopurinol)

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladiny sérové kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Zvýšené riziko přecitlivělosti bylo hlášeno, když byl alopurinol podáván s diuretiky, zejména thiazidy, zvláště při poruše funkce ledvin.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

Amantadin

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Iontoměničové pryskyřice

Absorpce thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, je snížena kolestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřic, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexát)

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.

Cyklosporin

Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.

Alkohol, anestetika a sedativa

Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

Methyldopa

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie u pacientů léčených současně methyldopou a hydrochlorothiazidem.

Karbamazepin

U pacientů užívajících hydrochlorothiazid současně s karbamazepinem může dojít k rozvoji hyponatremie. Tito pacienti by měli být o možnosti vzniku hyponatremie poučeni a měli by být odpovídajícím způsobem sledováni.

Jodové kontrastní látky

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových látek. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený

bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie), (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit foeto-placentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Proto není užívání přípravku Blessin Plus H během kojení doporučeno.

Upřednostňovány jsou alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Blessin Plus H na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů by mělo být vzato v úvahu, že může výjimečně dojít k závratí nebo malátnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a laboratorní nálezy vyskytující se častěji při léčbě kombinací valsartan a hydrochlorothiazid ve srovnání s placebem a individuální postmarketingová hlášení jsou prezentovány v tabulce dle orgánových systémů. Nežádoucí reakce známé pro jednotlivé složky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, se mohou vyskytnout při léčbě kombinací valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčtenější první, a podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků valsartanu/hydrochlorothiazidu

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté Dehydratace

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné Závrať

Méně časté Parestezie

Není známo Synkopa

Poruchy oka

Méně časté Rozmazané vidění

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté Tinnitus

Cévní poruchy

Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Není známo	Nekardiogenní plicní edém
Gastrointestinální poruchy	
Velmi vzácné	Průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Myalgie
Velmi vzácné	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Zhoršení renálních funkcí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Únava
Vyšetření	
Není známo	Zvýšení hladin kyseliny močové, zvýšení sérového bilirubinu a kreatininu, hypokalemie, hyponatremie, zvýšení krevní urey, neutropenie

Další informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i u přípravku Blessin Plus H, i když nebyly pozorovány v klinických studiích či během postmarketingového období.

Tabulka 2: Četnost nežádoucích účinků valsartanu

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo Snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo Jiná přecitlivělost / alergie včetně sérové nemoci

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo Zvýšení sérové hladiny draslíku, hyponatremie

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté Vertigo

Cévní poruchy

Není známo Vaskulitida

Gastrointestinální poruchy

Méně časté Bolest břicha

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo Elevace jaterních enzymů

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo Bulózní dermatitida, angioedém, vyrážka, pruritus

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo Selhání ledvin

Tabulka 3: Četnost nežádoucích účinků hydrochlorothiazidu

Hydrochlorothiazid byl rozsáhle předepisován po mnoho let, často ve vyšších dávkách, než jsou ty podávané jako součást přípravku Blessin Plus H. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených monoterapií thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Není známo Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné Trombocytopenie někdy s purpurou

Velmi vzácné Agranulocytóza, leukopenie, hemolytická anemie, útlum kostní dřeně

Není známo Aplastická anemie

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné	Reakce přecitlivělosti
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalemie, zvýšení hladin krevních tuků (převážně u vyšších dávek)
Časté	Hyponatremie, hypomagnesemie, hyperurikemie
Vzácné	Hyperkalcemie, hyperglykemie, glykosurie a zhoršení metabolického stavu
diabetiků	
Velmi vzácné	Hypochloremická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Bolest hlavy, závrať, parestzie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy vidění
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cévní poruchy	
Časté	Posturální hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Ztráta chuti k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Zácpa, gastrointestinální dyskomfort, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza nebo žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Kopřivka a jiné formy vyrážky
Vzácné	Fotosenzitizace
Velmi vzácné	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza, kožní reakce podobné lupus erythematoses, reaktivace kožního lupus erythematoses
Není známo	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Dysfunkce ledvin, akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Horečka, astenie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování valsartanem může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku. Navíc se mohou objevit následující příznaky a známky v důsledku předávkování složkou hydrochlorothiazidu: nevolnost, somnolence, hypovolemie a porucha elektrolytové rovnováhy spojená se srdečními arytmiemi a svalovými spazmy.

Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzi, měl by pacient být uložen do pozice lehu na zádech a měla by být neprodleně podána suplementace solí a tekutin.

V důsledku jeho pevné vazby na bílkoviny krevní plazmy nelze valsartan odstranit pomocí hemodialýzy; zatímco hydrochlorothiazid dialýzou odstraněn být může.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II a diuretika, valsartan a diuretika;
ATC kód: C09DA03.

Valsartan/hydrochlorothiazid

V dvojité zaslepených randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) a hydrochlorothiazidem 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60 %) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (25 %) a hydrochlorothiazidem 25 mg (27 %).

V dvojité zaslepených randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 80 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) ve srovnání s valsartanem 80 mg (3,9/5,1 mmHg) a valsartanem 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51 %) ve srovnání s valsartanem 80 mg (36 %) a valsartanem 160 mg (37 %).

V dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jak hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), tak valsartanem 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64 %) ve srovnání s placebem (29 %) a hydrochlorothiazidem (41 %).

V dvojité zaslepených randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (TK < 140/90 mmHg či snížení STK o ≥ 20 mmHg či DTK o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50 %) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (25 %).

V dvojité zaslepených randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 160 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) ve srovnání s valsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdíl mezi redukcí TK mezi dávkou 160/25 mg a 160/12,5 mg též dosáhl statistické významnosti. Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (68 %) a 160/12,5 mg (62 %) ve srovnání s valsartanem 160 mg (49 %).

V dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (81 %) a valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76 %) ve srovnání s placebem (29 %) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazidem 25 mg (54 %) a valsartanem 160 mg (59 %).

Na dávce závislé snížení sérové hladiny draslíku bylo pozorováno v klinických hodnoceních kombinace valsartan + hydrochlorothiazid. Snížení sérového draslíku se objevovalo častěji u pacientů užívajících 25 mg hydrochlorothiazidu ve srovnání s těmi, kteří užívali 12,5 mg hydrochlorothiazidu. V kontrolovaných klinických hodnoceních kombinace valsartan/hydrochlorothiazid byl kalium depleční účinek hydrochlorothiazidu oslaben kalium šetřícím účinkem valsartanu.

Příznivé účinky valsartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu nejsou v současné době známy. Epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární mortality a morbidity.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT₁, který je zodpovědný za známé účinky angiotensinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po blokádě receptoru AT₁ valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT₂, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT₁. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT₁ a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT₁ než pro receptor AT₂. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE (také známý jako kinináza II), který mění Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Protože nemají vliv na ACE a nepotencují bradykinin nebo substanci P, je nepravděpodobné, že by antagonisté angiotensinu II byli asociováni s kašláním. V klinických studiích, kde byl porovnáván valsartan s inhibítorem ACE byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0,05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibítorem ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinické studii pacientů, kteří prodělali suchý kašel během léčby inhibítorem ACE 19,5 % subjektů studie léčených valsartanem a 19,0 % osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5 % osob, které byly léčeny inhibítorem ACE ($P < 0,05$).

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukcí krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu. U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4-6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného dávkování je maximálního snížení krevního tlaku při kterékoli dávce většinou dosaženo během 2-4 týdnů a toto

snížení je udržováno během dlouhodobé terapie. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení valsartanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

U pacientů s hypertenzí, diabetem 2. typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukci vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2. typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi <120 µmol/l). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p<0,001$) o 42 % (-24,2 µg/min; 95 % interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 µg/min; 95 % interval spolehlivosti: -5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku. Studie redukce proteinurie (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukci UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetem 2. typu, albuminurií (průměr=102 µg/min; 20-700 µg/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 µmol/l). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčeni po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36 % oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95 % interval spolehlivosti: 22 až 47 %) a o 44 % u valsartanu 320 mg (95 % interval spolehlivosti: 31 až 54 %). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známky poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním kortexu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním stočeném kanálku. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na⁺Cl⁻ symportu pravděpodobně kompeticí s Cl⁻ vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny.

Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotensinem II, takže při současném podání s valsartanem je snížení sérového draslíku méně vyjádřeno než při monoterapii hydrochlorothiazidem.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg), (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan/hydrochlorothiazid

Systémová dostupnost hydrochlorothiazidu je snížena přibližně o 30 %, když je podáván současně s valsartanem. Kinetika valsartanu není současným podáním s hydrochlorothiazidem významně ovlivněna. Tato pozorovaná interakce nemá žádný vliv na kombinované použití valsartanu a hydrochlorothiazidu, protože kontrolovaná klinická hodnocení ukázala jasný antihypertenzní účinek větší než u použití jednotlivých látek samostatně či u placeba.

Valsartan

Absorpce

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2–4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40 % a vrcholovou koncentraci v plazmě ($C_{\max}$) přibližně o 50 %, přestože přibližně po 8 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu osob po jídle i nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

Distribuce v organismu:

Distribuční objem valsartanu v ustáleném stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což znamená, že valsartan není do tkání distribuován ve značném množství. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94–97 %), především na sérový albumin.

Biotransformace:

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20 % dávky je nalezeno jako metabolity. Hydroxymetabolit byl identifikován v plazmě v nízkých koncentracích (méně než 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit není farmakologicky aktivní.

Eliminace z organismu:

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 h). Valsartan je primárně vylučován stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{\max}$ okolo 2 hod.), s podobnou charakteristikou absorpce jak po podání suspenze, tak po podání tablet. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 60–80 % po perorálním podání. Popisuje se zvýšení i snížení systémové dostupnosti hydrochlorothiazidu při současném podání jídla ve srovnání s užitím nalačno.

Tento vliv je malý a má minimální klinický význam. Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce. U opakovaného podávání není v kinetice hydrochlorothiazidu změna a při dávkování jednou denně je akumulace minimální.

Distribuce v organismu:

Distribuční a eliminační kinetika je obecně popisována biexponenciální zánikovou křivkou. Zdánlivý distribuční objem je 4–8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40–70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 1,8x vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Eliminace z organismu:

Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6–15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu, a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Nesignifikantně vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších pacientů v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádný klinický význam. Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Porucha funkce ledvin

V doporučeném dávkovacím rozmezí přípravek Blessin Plus H není u pacientů s poměrem glomerulární filtrace (GFR) 30–70 ml/min nutná úprava dávkování.

U pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin (GFR <30 ml/min) a pacientů na dialyzační terapii nejsou pro přípravek Blessin Plus H dostupná data. Valsartan se velmi výrazně váže na plazmatické bílkoviny a nelze jej odstranit dialýzou, zatímco clearance hydrochlorothiazidu lze dialýzou dosáhnout.

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení hodnoty AUC. Hydrochlorothiazid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Ve farmakokinetických studiích zahrnujících pacienty s mírným (n=6) a středně těžkým (n=5) poškozením funkce jater byla expozice valsartanu zvýšena přibližně 2x ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Nejsou k dispozici data týkající se použití valsartanu u pacientů s těžkou dysfunkcí jater (viz bod 4.3). Jaterní onemocnění nemění výrazněji farmakokinetiku hydrochlorothiazidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Možná toxicita kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu po orálním podání byla zkoumána na potkanech a kosmanech ve studiích trvajících až šest měsíců. Nebyly dosaženy žádné závěry, které by nedovolovaly použití terapeutických dávek u lidí.

Změny vyvolané touto kombinací ve studiích chronické toxicity jsou s největší pravděpodobností způsobeny valsartanem. Toxikologický cílový orgán byly ledviny, reakce byla výraznější u kosmanů než u potkanů. Kombinace vedla k poškození ledvin (nefropatie s tubulární bazofilii, zvýšení hladiny urey, plazmatického kreatininu a sérového draslíku, zvýšení objemu moči a močových elektrolytů od

dávky 30 mg/kg/den valsartanu + 9 mg/kg/den hydrochlorothiazidu u potkanů a 10+3 mg/kg/den u kosmanů), pravděpodobně změnou renální hemodynamiky. Tyto dávky u potkanů představují 0,9x a 3,5x vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta).

Vysoké dávky kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu vedly k poklesu parametrů červené krevní řady (počet červených krvinek, hemoglobin, hematokrit, od 100+31 mg/kg/den u potkanů a 30+9 mg/kg/den u kosmanů). Tyto dávky u potkanů představují 3,0x a 12x vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta.)

U kosmanů bylo pozorováno poškození žaludeční sliznice (od 30+9 mg/kg/den). Tato kombinace též vedla k hyperplazii aferentních arteriol v ledvině (při dávce 600+188 mg/kg/den u potkanů a 30+9 mg/kg/den u kosmanů). Dávky u kosmanů představují 0,9x a 3,5x vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². Dávky u potkanů představují 18x a 73x vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta.)

Výše zmíněné účinky se zdají být důsledkem farmakologického účinku vysokých dávek valsartanu (blokáda angiotensinem II indukovaného uvolnění reninu, se stimulací renin-produkujících buněk) a objevují se i u ACE inhibitorů. Tyto nálezy se nezdají mít vztah k terapeuticky používaným dávkám valsartanu u lidí.

Kombinace valsartanu s hydrochlorothiazidem nebyla testována pro mutagenitu, chromozomální poškození či kancerogenní potenciál, protože nejsou důkazy pro interakci mezi těmito dvěma látkami. Nicméně tyto testy byly provedeny samostatně pro valsartan a hydrochlorothiazid a neukázaly žádné důkazy pro mutagenitu, chromozomální poškození či kancerogenní potenciál.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m² (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg). Obdobné nálezy byly pozorovány u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid u potkanů a králíků. Ve studiích embryofetálního vývoje (segment II) kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu nebyly pozorovány známky teratogenity, nicméně byla pozorována fetotoxicita spojená s mateřskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy
Povidon K30
Mastek
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

Blessin Plus H 80/12,5 mg:

Polyvinylalkohol
Mastek

Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Lecithin (obsahuje sójový olej) (E322)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Blessin Plus H 160/12,5 mg:

Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Lecithin (obsahuje sójový olej) (E322)
Červený oxid železitý (E172)
Hlinitý lak oranžové žluti (E110)

Blessin Plus H 160/25 mg:

Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Lecithin (obsahuje sójový olej) (E322)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 30 měsíců
Lahvička na potahované tablety: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr:
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Lahvička na potahované tablety:
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z PVC/PE/PVDC/Al:
7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 potahovaných tablet.

Lahvička na potahované tablety z PE:
7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Blessin Plus H 80/12,5 mg: 58/116/09-C
Blessin Plus H 160/12,5 mg: 58/117/09-C
Blessin Plus H 160/25 mg: 58/118/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 2. 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 1. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2021