

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valzap Combi 80 mg/12,5 mg potahované tablety
Valzap Combi 160 mg/12,5 mg potahované tablety
Valzap Combi 160 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Valzap Combi 80 mg/12,5 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Valzap Combi 160 mg/12,5 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Valzap Combi 160 mg/25 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Valzap Combi 80 mg/12,5 mg:

Sorbitol 9,25 mg
Monohydrát laktózy 0,17 mg

Valzap Combi 160 mg /12,5 mg:

Sorbitol 18,50 mg
Monohydrát laktózy 0,89 mg

Valzap Combi 160 mg /25 mg:

Sorbitol 18,5 mg
Monohydrát laktózy 0,94 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku:

Valzap Combi 80 mg/12,5 mg: růžové cylindrické bikonvexní potahované tablety.

Valzap Combi 160 mg/12,5 mg: červené cylindrické bikonvexní potahované tablety.

Valzap Combi 160 mg/25 mg: hnědé cylindrické bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze dospělých pacientů.

Fixní kombinace přípravku Valzap Combi je indikována u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií valsartanem nebo hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Valzap Combi 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 Valzap Combi 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 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

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 populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace (GFR) \geq 30 ml/min) není zapotřebí úprava dávkování. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Valzap Combi kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR $<$ 30 ml/min) a s anurií (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

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 potřeba úprava dávkování hydrochlorothiazidu. Vzhledem k obsahu valsartanu je přípravek Valzap Combi kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce 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 Valzap Combi určen k užívání u dětí do 18 let.

Způsob podání

Přípravek Valzap Combi může být užíván s jídlem či nalačno a má být podáván s vodou.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Změny krevních elektrolytů

Valsartan

Souběžné užívání se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami solí obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) se nedoporučuje. 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 hořčičku 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 tekutin

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

U pacientů se závažným snížením hladiny sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby kombinací valsartan/hydrochlorothiazid. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upravena před zahájením léčby přípravkem Valzap Combi.

Pacienti se 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 angiotensin konvertujícího enzymu spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu by mělo vždy zahrnovat vyhodnocení funkce ledvin. Použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid u pacientů se těžkým chronickým srdečním selháním nebylo stanoveno. Protože se jedná o inhibitor renin-angiotensin-aldosteronového systému, může být použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid též spojeno se zhoršením ledvinných funkcí. Přípravek Valzap Combi nemá být u těchto pacientů užíván.

Stenóza renálních tepen

Přípravek Valzap Combi nemá 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 nemají být léčení přípravkem Valzap Combi, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivovaný.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilatátorů je indikována speciální opatrnost u pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální 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 Valzap Combi indikován u pacientů s poškozenou funkcí

ledvin, doporučuje se periodické monitorování hladin sérového draslíku, kreatininu a kyseliny močové.

Transplantace ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy má být přípravek Valzap Combi užíván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2). Thiazidy mají být používány s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním onemocněním jater, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vyvolat jaterní kóma.

Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl zaznamenán angioedém, včetně otoku hrtanu a hlasivkové štěrbině, způsobující obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka. U některých z těchto pacientů se angioedém objevil již dříve po podání jiných přípravků včetně ACE inhibitorů. V případě výskytu angioedému se musí léčba přípravkem Valzap Combi okamžitě přerušit a přípravek Valzap Combi se již nesmí podávat (viz bod 4.8).

Systémový lupus erythematodes

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

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou 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.

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 pacientům mají být 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).

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru pro angiotensin II (AIIRAs) nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě AIIRAs 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 pro angiotensin 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 nejrychlejší vysazení 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 (viz bod 4.8).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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 angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

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 Valzap Combi vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce spojené s valsartanem a hydrochlorothiazidem

Souběžné použití není doporučeno

Lithium

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a toxicita byly zaznamenány během souběžného použití lithia s inhibitory ACE, antagonisty receptoru pro angiotensin II nebo thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu. Vzhledem k tomu, že thiazidy snižují clearance lithia, riziko toxicity lithia se při současném použití kombinace valsartan/hydrochlorothiazid může dále zvyšovat. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru.

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Jiná antihypertenziva

Přípravek Valzap Combi může zesilovat účinek jiných antihypertenzních látek (např. guanethidin, methyldopa, vazodilatancia, inhibitory ACEIs, ARBs, betablokátory, blokátory vápníkových kanálů a přímé inhibitory reninu (DRIs)).

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)

Je možná snížená reakce na vasopresorické aminy. Klinický význam tohoto účinku je nejistý a nedostatečný k vyloučení jejich použití.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAID

NSAID mohou snížit antihypertenzní účinek jak antagonistů angiotensinu II, tak hydrochlorothiazidu, pokud jsou podávány současně. Současné podávání přípravku Valzap Combi a NSAID 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 systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí ARBs, ACEIs nebo aliskirenu

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu (DRI) je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie 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).

Souběžné použití 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.

Transportéry

Z *in vitro* údajů vyplývá, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Současné podávání inhibitorů transportérů jaterního vychytávání (např. rifampicin, cyklosporin) nebo efluxních transportérů (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici valsartanu. Věnujte náležitou pozornost zahajování nebo ukončování současné léčby těmito léky.

Žádné interakce

V interakčních studiích 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 Valzap Combi (viz interakce týkající se hydrochlorothiazidu).

Interakce týkající se hydrochlorothiazidu

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladinu draslíku v séru

Hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu může být zvýšen současným podáváním kaliuretických diuretik, kortikosteroidů, laxativ, ACTH, amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G, kyseliny salicylové a jejich derivátů.

Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-valsartan, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou způsobit torsade de pointes

Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností, pokud je podáván souběžně s léčivými přípravky, které mohou způsobovat torsade de pointes, zejména antiarytmika třídy Ia a třídy III a některá antipsychotika.

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladinu sodíku v séru

Hyponatremický účinek diuretik může být umocněn současným podáváním léků, jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika apod. Opatrnost je třeba při dlouhodobém podávání těchto léků.

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. Současné použití diuretik thiazidového typu se solemi vápníku může u pacientů predisponovaných k hyperkalcemii (např. hyperparatyreóza, malignita nebo stavy způsobené vitamínem D) způsobit hyperkalcemii zvýšením tubulární reabsorpce kalcia.

Antidiabetika (perorální látky a inzulin)

Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Mohou být zapotřebí úpravy dávek antidiabetických léků.

Vzhledem k riziku laktátové acidózy indukované možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem by měl být metformin užíván s opatrností.

Betablokátory a diazoxid

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

Léčebné 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. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k alopurinolu.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující žaludeční motilitu

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 diuretik thiazidového typu.

Amantadin

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

Iontoměničové pryskyřice

Absorpce thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, je snížena kolestyraminem a kolestipolem. To by mohlo vést k sub-terapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně odstupňování dávkování hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podáván nejméně 4 hod. před nebo 4-6 hod. po podání pryskyřice, by mělo potenciálně minimalizovat interakci.

Cytotoxické látky

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, metotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek myorelaxancií kosterních svalů, jako jsou deriváty kurare.

Cyklosporin

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

Alkohol, barbituráty nebo narkotika

Současné podávání thiazidových diuretik s látkami, které mají také účinek na snižování krevního tlaku (např. snížením sympatické aktivity centrálního nervového systému nebo přímou vazodilatační aktivitou) může potencovat ortostatickou hypotenzi.

Metyldopa

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anemie u pacientů léčených současně metyldopou a hydrochlorothiazidem.

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 pro angiotensin II (AIIRAs) se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru pro angiotensin 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 průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru pro angiotensin II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je těhotenství prokázáno, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že podávání AIIRAs ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a novorozeneckou toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici AIIRAs od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly AIIRAs, musí být pečlivě sledovány, 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 fetoplacentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Kojení

Valsartan

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Proto není užívání přípravku Valzap Combi během kojení doporučeno. Upřednostňovány jsou alternativní léčby s lépe stanoveným 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 valsartanu/hydrochlorothiazidu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že může výjimečně dojít k závratí nebo malátnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léku hlášené v klinických studiích 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 účinky léku známé pro jednotlivé složky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, se mohou vyskytnout při léčbě kombinací valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence, 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 léku seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Frekvence nežádoucích účinků **valsartanu/hydrochlorothiazidu**

Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté</i>	dehydratace
Poruchy nervového systému	<i>Velmi vzácné</i>	závrať
	<i>Méně časté</i>	parestezie
	<i>Není známo</i>	synkopa
Poruchy oka	<i>Méně časté</i>	rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté</i>	tinnitus
Cévní poruchy	<i>Méně časté</i>	hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté</i>	kašel
	<i>Není známo</i>	nekardiogenní plicní edém
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi vzácné</i>	průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Méně časté</i>	myalgie
	<i>Velmi vzácné</i>	artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Není známo</i>	zhoršení renálních funkcí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Méně časté</i>	únavy
Vyšetření	<i>Není známo</i>	zvýšení hladiny kyseliny močové, zvýšení sérového bilirubinu a kreatininu, hypokalemie, hyponatremie, zvýšení močoviny v krvi, neutropenie.

Další informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, i když nebyly pozorovány v klinických studiích či během postmarketingového období.

Tabulka 2: Frekvence nežádoucích účinků **valsartanu**

Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Není známo</i>	snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Není známo</i>	jiná hypersenzitivita/alergické reakce včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Není známo</i>	zvýšení sérové hladiny draslíku, hyponatremie
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté</i>	vertigo
Cévní poruchy	<i>Není známo</i>	vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	<i>Méně časté</i>	bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Není známo</i>	elevace jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Není známo</i>	angioedém, bulózní dermatitida, vyrážka, pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Není známo</i>	selhání ledvin

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků **hydrochlorothiazidu**

Hydrochlorothiazid byl pečlivě studován mnoho let, často ve vyšších dávkách, než jsou podávány jako součást přípravku Valzap Combi. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených monoterapií thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	<i>Není známo</i>	nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Vzácné</i>	thrombocytopenie někdy s purpurou

	<i>Velmi vzácné</i>	agranulocytóza, leukopenie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně
	<i>Není známo</i>	aplastická anémie
Poruchy imunitního systému	<i>Velmi vzácné</i>	reakce z přecitlivělosti
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi časté</i>	hypokalemie, zvýšení krevních lipidů (hlavně při vyšších dávkách)
	<i>Časté</i>	hyponatremie, hypomagnesemie, hyperurikemie
	<i>Vzácné</i>	hyperkalcemie, hyperglykemie, glykosurie a zhoršení diabetického metabolického stavu
	<i>Velmi vzácné</i>	hypochloremická alkalóza
Psychiatrické poruchy	<i>Vzácné</i>	deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	<i>Vzácné</i>	bolest hlavy, závrať, parestezie
Poruchy oka	<i>Vzácné</i>	poruchy vidění
	<i>Není známo</i>	sekundární akutní glaukom s uzavřeným úhlem, akutní myopie, choroidální efuze
Srdeční poruchy	<i>Vzácné</i>	srdeční arytmie
Cévní poruchy	<i>Časté</i>	posturální hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi vzácné</i>	respirační tíseň včetně pneumonitidy a plicního edému, syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté</i>	ztráta chuti k jídlu, mírná nauzea a zvracení
	<i>Vzácné</i>	zácpa, gastrointestinální diskomfort, průjem
	<i>Velmi vzácné</i>	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Vzácné</i>	intrahepatální cholestáza nebo ikterus
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Není známo</i>	renální dysfunkce, akutní selhání ledvin
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté</i>	kopřivka a jiné formy vyrážky
	<i>Vzácné</i>	fotosenzitivita
	<i>Velmi vzácné</i>	nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza, kožní reakce podobné lupus erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes
	<i>Není známo</i>	erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Není známo</i>	svalové spasmy
Poruchy reprodukčního	<i>Časté</i>	impotence

systemu a prsu		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Není známo</i>	Pyrexie, 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: 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: nauzea, somnolence, hypovolemie a porucha elektrolytové rovnováhy spojená se srdečními arytmiemi a svalovými spasmy.

Opatření

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

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

V důsledku 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

Valzap Combi 80 mg/12,5 mg:

V dvojité zaslepené randomizované studii s aktivní kontrolou zahrnující pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mm Hg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (5,2/2,9 mm Hg) a hydrochlorothiazidem 25 mg (6,8/5,7 mm Hg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mm Hg či snížení o ≥ 10 mm Hg) 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 zaslepené randomizované studii s aktivní kontrolou zahrnující pacienty s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na 80 mg valsartanu byl pozorován významně větší pokles průměrného

systolického/diastolického TK u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mm Hg) ve srovnání s valsartanem 80 mg (3,9/5,1 mm Hg) a valsartanem 160 mg (6,5/6,2 mm Hg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mm Hg či snížení o \geq 10 mm Hg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51 %) ve srovnání s valsartanem 80 mg (36 %) a valsartanem 160 mg (37 %).

V dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii s faktoriálním designem srovnávající různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mm Hg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mm Hg) a jak hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg), tak valsartanem 80 mg (8,8/8,6 mm Hg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mm Hg či snížení o \geq 10 mm Hg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64 %) ve srovnání s placebem (29 %) a hydrochlorothiazidem (41 %).

Valzap Combi 160 mg/12,5 mg a 160 mg/25 mg:

V dvojitě zaslepené randomizované studii s aktivní kontrolou zahrnující pacienty s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mm Hg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (5,6/2,1 mm Hg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (TK < 140/90 mm Hg či snížení STK o \geq 20 mm Hg či DTK o \geq 10 mm Hg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50 %) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (25 %).

V dvojitě zaslepené randomizované studii s aktivní kontrolou zahrnující pacienty s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na 160 mg valsartanu byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mm Hg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mm Hg) ve srovnání s valsartanem 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). 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 mm Hg či snížení o \geq 10 mm Hg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (68 %) a 160/12,5 mg (62 %) ve srovnání s valsartanem 160 mg (49 %).

V dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl pozorován významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mm Hg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mm Hg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg), hydrochlorothiazidem 25 mg (12,7/9,3 mm Hg) a valsartanem 160 mg (12,1/9,4 mm Hg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mm Hg či snížení o \geq 10 mm Hg) 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 %).

Valzap Combi 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg a 160 mg/25 mg:

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 aktivní 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 blokadě 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 20000krát) 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 spojováni s výskytem kašle. V klinických studiích, kde byl srovnáván valsartan s inhibitory ACE byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0,05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibitory ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinické studii pacientů s anamnézou suchého kašle během léčby inhibitory ACE 19,5 % subjektů studie léčených valsartanem a 19,0 % osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5 % osob, které byly léčeny inhibitory ACE ($P < 0,05$).

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukci 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 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 hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukci vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) 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 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipin: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p < 0,001$) o 42 % (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 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 pomocí Diovanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukci UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mm Hg) a s diabetem 2. typu, albuminurií (průměr = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). 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 angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami 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 hyperkalemie,

akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin 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 angiotensin 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 (hyperkalemie, 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 prokázáno, 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 výrazné 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 (≥ 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 63 067 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 8 hodin 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

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.

Vylučování

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha}$ <1 hod. a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 hod.). 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/hod. a jeho renální clearance je 0,62 l/hod. (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá (t_{\max} okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce. Účinek potravy na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má jen malý klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je po perorálním podání 70 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázáný na sérové proteiny (40-70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3x vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Vylučování

Hydrochlorothiazid je vylučován převážně v nezměněné formě. Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem v průměru 6-15 hodin v terminální fázi eliminace. Po opakovaném podání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu, a akumulace je minimální, pokud je podáván jednou denně. Více jak 95 % absorbované dávky hydrochlorothiazidu je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní populace

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 přípravku VALZAP COMBI není u pacientů s 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 VALZAP COMBI dostupná data. Valsartan se velmi výrazně váže na plazmatické bílkoviny a nelze jej odstranit dialýzou, zatímco clearance hydrochlorothiazidu lze dialýzou dosáhnout.

V případě výskytu poruchy funkce ledvin jsou průměrné maximální plazmatické hladiny a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu zvýšené a rychlost vylučování močí snížena. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, bylo pozorováno 3násobné zvýšení AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8násobné zvýšení AUC.

Hydrochlorothiazid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Poškození 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 (viz bod 4.2 a 4.4).

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 perorálním 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 valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². Dávky u kosmanů představují 0,3x a 1,2x vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu u 60 kg 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 valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². Dávky u kosmanů představují 0,9x a 3,5x vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu u 60 kg 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 valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². Dávky u potkanů představují 18x a 73x vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu u 60 kg pacienta).

Zdá se, že výše zmíněné účinky jsou důsledkem farmakologického účinku vysokých dávek valsartanu (blokáda angiotensinem II indukované inhibice uvolnění reninu, se stimulací renin-produkujících buněk) a objevují se i u ACE inhibitorů. Nezdá se, že by tyto nálezy měly vztah k terapeuticky používaným dávkám valsartanu u lidí.

Kombinace valsartanu s hydrochlorothiazidem nebyla testována na mutagenitu, chromozomální poškození či kancerogenní potenciál, protože nejsou důkazy interakce mezi těmito dvěma látkami. Nicméně tyto testy byly provedeny samostatně pro valsartan a hydrochlorothiazid a neprokázaly 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 (odchlípnutí boltců 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 v přepočtu na 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 embryo-fetálního 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

Jádro tablety

mikrokystalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
sorbitol (E420)
uhlíčan hořečnatý s předbobtnalým škrobem (kukuřičný)
předbobtnalý škrob (kukuřičný)
povidon K-25
natrium-stearyl-fumarát
natrium-lauryl-sulfát
krosopovidon

Potahová vrstva tablety

monohdrát laktózy
hypromelóza
mastek
makrogol 6000
indigokarmín (E132)
žlutý a hnědý oxid železitý (E172) (Valzap Combi 160mg/25 mg)
červený oxid železitý (E172) (Valzap Combi 80mg/12,5 mg a 160 mg/12,5 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC (triplex)//Al blistr nebo PVC/PVDC (duplex)//Al blistr.
Velikost balení: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Valzap Combi 80 mg/12,5 mg:	58/844/09-C
Valzap Combi 160 mg/12,5 mg:	58/845/09-C
Valzap Combi 160 mg/25 mg:	58/846/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 12. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 7. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 2. 2022