

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/25 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg
Jedna tableta obsahuje 16,27 mg laktózy.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg
Jedna tableta obsahuje 44,41 mg laktózy.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/25 mg
Jedna tableta obsahuje 32,54 mg laktózy.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg
Jedna tableta obsahuje 100,70 mg laktózy.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/25 mg
Jedna tableta obsahuje 88,83 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg sú ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety. Rozmery tablety: dĺžka: 10 mm, šírka: 5 mm.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg sú červenohnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety. Rozmery tablety: dĺžka: 14 mm, šírka: 6 mm.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/25 mg sú svetlohnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety. Rozmery tablety: dĺžka: 14 mm, šírka: 6 mm.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg sú ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety. Rozmery tablety: dĺžka: 16 mm, šírka: 8,5 mm.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/25 mg sú svetložlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Rozmery tablety: dĺžka: 16 mm, šírka: 8,5 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka, ktorý je fixnou kombináciou dávok, je indikovaný pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka 80 mg/12,5 mg je jedna filmom obalená tableta denne.

Odporúčaná dávka Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka 160 mg/12,5 mg je jedna filmom obalená tableta denne.

Odporúčaná dávka Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka 160 mg/25 mg je jedna filmom obalená tableta denne.

Odporúčaná dávka Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka 320 mg/12,5 mg je jedna filmom obalená tableta denne.

Odporúčaná dávka Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka 320 mg/25 mg je jedna filmom obalená tableta denne.

Odporúča sa titrácia individuálnych zložiek. V každom prípade sa má sledovať zvyšovanie dávok jednotlivých zložiek k najbližšej dávke, aby sa znížilo riziko hypotenzie a iných nežiaducich udalostí. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväziť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu dávok titráciou jednotlivých zložiek na požadovanú dávku u pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný monoterapiou valsartanom alebo hydrochlórtiazidom.

Klinická odpoveď na Valsartan/hydrochlorotiazid Krka má byť po začiatočnej liečbe vyhodnotená a ak sa krvný tlak neupraví, dávka sa môže zvýšiť zvýšením na maximálnu dávku niektorej zo zložiek valsartan/hydrochlórtiazid 320 mg/25 mg.

Antihypertenzný účinok sa v zásade dosiahne do 2 týždňov.

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

Ak sa po 8 týždňoch liečby Valsartanom/hydrochlorotiazidom Krka 320 mg/25 mg nepozoruje žiadny zodpovedajúci prídavný účinok, má sa zväziť prídavná alebo alternatívna antihypertenzná liečba (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Spôsob podávania

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa zapíť vodou.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) ≥ 30 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Kvôli hydrochlórtiazidu je Valsartan/hydrochlorotiazid Krka kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) a anúriou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka sa neodporúča používať u detí vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zmeny sérových elektrolytov

Valsartan

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

Hydrochlórtiazid

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

Liečba tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, sa spája s hyponatriémiou a hypochloremickou alkalózou. Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu. Tiazidové diuretiká znižujú vylučovanie vápnika. To môže viesť k hyperkalcémii.

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

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

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

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

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

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

Stenóza renálnej artérie

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka sa nemá používať na liečbu hypertenzie u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo so stenózou artérie jedinej obličky, pretože u týchto pacientov sa môže zvýšiť hladina močoviny v krvi a hladiny sérového kreatinínu.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nesmú byť liečení Valsartanom/hydrochlorotiazidom Krka, pretože u nich nie je aktivovaný systém renín-angiotenzín.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 30 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek užívajúcich Valsartan/hydrochlorotiazid Krka sa odporúča pravidelné sledovanie sérového draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej.

Transplantácia obličky

Neexistujú žiadne skúsenosti týkajúce sa bezpečnosti užívania Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy, sa má Valsartan/hydrochlorotiazid Krka užívať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s progresívnym ochorením pečene sa majú tiazidy používať opatrne, pretože malé zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov môžu urýchliť nástup hepatálnej kómy.

Angioedém v anamnéze

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka; u niektorých z týchto pacientov sa už v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). Ak sa u pacienta vyskytne angioedém, liečba Valsartanom/hydrochlorotiazidom Krka sa má okamžite ukončiť a nemá znova začať (pozri časť 4.8).

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane valsartanu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po prerušení liečby blokátorom receptorov angiotenzínu II. Ak je

diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba valsartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Systémový lupus erythematosus

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

Iné metabolické poruchy

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

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

Fotosenzitivita

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

Gravidita

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

Všeobecne

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivosti na hydrochlórtiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom.

Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľko hodín až týždňov po prvom podaní lieku. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Primárnou liečbou je prerušenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva aj naďalej nekontrolovaný, je potrebné zvážiť okamžitú farmakologickú alebo chirurgickú liečbu.

Rizikové faktory pre vznik glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

Nemelanómová rakovina kože

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

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

Akútna respiračná toxicita

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

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spojené s valsartanom a hydrochlórtiazidom

Súbežné použitie sa neodporúča

Lítium

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

Súbežné použitie vyžadujúce opatrnosť

Iné antihypertenzíva

Kombinácia valsartanu a hydrochlórtiazidu môže zvýšiť účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, vazodilatancií, ACEI, blokátorov receptorov angiotenzínu II (AIIRA), betablokátorov, blokátorov vápnikového kanála a priamych inhibítorov renínu (DRI).

Presorické amíny (napr. noradrenalín a adrenalín)

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

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

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

Interakcie spojené s valsartanom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Súbežné použitie sa neodporúča

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

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

Transportéry

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

Žiadne interakcie

Pri interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili klinicky významné liekové interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlórtiazid, amlodipín, glibenklamid. Digoxín a indometacín môžu interagovať so zložkou hydrochlórtiazidu vo Valsartane/hydrochlorotiazide Krka (pozri interakcie spojené s hydrochlórtiazidom).

Interakcie spojené s hydrochlórtiazidom

Súbežné užívanie vyžadujúce opatrnosť

Lieky ovplyvňujúce sérové hladiny draslíka

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

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

Lieky ktoré môžu vyvolať torsades de pointes

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

Lieky ovplyvňujúce sérové hladiny sodíka

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

Náprstníkové glykozidy

Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky, podporujúce vznik srdcových arytmií vyvolaných digitálisom (pozri časť 4.4).

Vápnikové soli a vitamín D

Podávanie tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, súbežne s vitamínom D alebo s vápnikovými soľami môže zosilniť zvýšenie sérového vápnika. Súbežné používanie diuretík tiazidového typu so soľami vápnika môže zvyšovaním tubulárnej reabsorpcie vápnika zapríčiniť hyperkalciémiu u pacientov s predispozíciou vzniku hyperkalciémie (napr. hyperparatyroidizmus, malignita alebo ochorenia spôsobené vitamínom D).

Antidiabetiká (perorálne antidiabetiká a inzulín)

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

Betablokátory a diazoxid

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

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

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

Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce žalúdočnú motilitu

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

Amantadín

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

Iónomeničové živice

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

Cytotoxické liečivá

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

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

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

Cyklosporín

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

Alkohol, barbituráty alebo narkotiká

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

Metyldopa

Počas súbežného používania hydrochlórtiazidu a metyldopy boli hlásené ojedinelé prípady hemolytickej anémie.

Jódové kontrastné látky

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Valsartan

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

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

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

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

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

Hydrochlórtiazid

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

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

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa používania Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka počas dojčenia. Hydrochlórtiazid prechádza do materského mlieka, preto sa použitie

Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka neodporúča počas dojčenia a treba uprednostniť alternatívne liečby s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch kombinácie valsartan/hydrochlórtiazid na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov treba mať na pamäti, že sa príležitostne môže vyskytnúť závrat alebo malátnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu, najčastejšie najprv, s použitím nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií pri valsartane/hydrochlórtiazide

Poruchy metabolizmu a výživy

menej časté dehydratácia

Poruchy nervového systému

veľmi zriedkavé závrat
menej časté parestézia
neznáme synkopa

Poruchy oka

menej časté rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu

menej časté tinitus

Poruchy ciev

menej časté hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

menej časté kašeľ
neznáme nekardiogénny pľúcny edém

Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi zriedkavé hnačka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

menej časté myalgia
veľmi zriedkavé artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest

neznáme porucha funkcie obličiek

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

menej časté únava

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

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

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

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

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií pri valsartane

Poruchy krvi a lymfatického systému

neznáme	zníženie hladiny hemoglobínu, pokles hematokritu, trombocytopenia
---------	---

Poruchy imunitného systému

neznáme	iné hypersenzitívne/alergické reakcie vrátane sérovej choroby
---------	---

Poruchy metabolizmu a výživy

neznáme	zvýšenie hladiny draslíka v sére, hyponatriémia
---------	---

Poruchy ucha a labyrintu

menej časté	závrat
-------------	--------

Poruchy ciev

neznáme	vaskulitída
---------	-------------

Poruchy gastrointestinálneho traktu

menej časté	bolesť brucha
veľmi zriedkavé	intestinálny angioedém

Poruchy pečene a žlčových ciest

neznáme	zvýšenie hodnôt funkcie pečene
---------	--------------------------------

Poruchy kože a podkožného tkaniva

neznáme	angioedém, vyrážka, svrbenie
---------	------------------------------

Poruchy obličiek a močových ciest

neznáme	zlyhanie obličiek
---------	-------------------

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich účinkov pri hydrochlórtiazide

Hydrochlórtiazid sa vo veľkej miere predpisuje už veľa rokov, často vo vyšších dávkach ako sú podávané vo Valsartane/hydrochlorotiazide Krka. U pacientov boli počas monoterapie tiazidovými diuretikami, vrátane hydrochlórtiazidu, hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

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

neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) ¹
---------	---

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

veľmi zriedkavé	hypersenzitívne reakcie
-----------------	-------------------------

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Psychické poruchy

zriedkavé	depresia, poruchy spánku
-----------	--------------------------

Poruchy nervového systému

zriedkavé	bolesť hlavy, závraty, parestézia
-----------	-----------------------------------

Poruchy oka

zriedkavé	zhoršenie zraku
-----------	-----------------

neznáme	akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
zriedkavé	srdcové arytmie
Poruchy ciev	
časté	posturálna hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
veľmi zriedkavé	respiračné ťažkosti vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému, syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
časté	strata chuti do jedla, mierna nauzea a vracanie
zriedkavé	zápcha, gastrointestinálny diskomfort, hnačka
veľmi zriedkavé	pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
zriedkavé	intrahepatálna cholestáza alebo žltáčka
Poruchy obličiek a močových ciest	
neznáme	dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
časté	urtikária a iné formy vyrážok
zriedkavé	fotosenzibilizácia
veľmi zriedkavé	nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza, reakcie podobné kožnému lupusu erythematosus, reaktivácia kožného lupusu erythematosus
neznáme	multiformný erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
neznáme	pyrexia, asténia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
neznáme	svalové spazmy
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
časté	impotencia

¹ Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

Liečba

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Valsartan/hydrochlórtiazid

V dvojito zaslepenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní sa u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný hydrochlórtiazidom 12,5 mg, pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 80 mg/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) a hydrochlórtiazidom 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (60 %) v porovnaní s hydrochlórtiazidom 12,5 mg (25 %) a hydrochlórtiazidom 25 mg (27 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný valsartanom 80 mg, sa pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) v porovnaní s valsartanom 80 mg (3,9/5,1 mmHg) a valsartanom 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 80/12,5 mg (51 %) v porovnaní s valsartanom 80 mg (36 %) a valsartanom 160 mg (37 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu voči ich jednotlivým zložkám, sa pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) v porovnaní s placebom (1,9/4,1 mmHg) a hydrochlórtiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) a valsartanom 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 80 mg/12,5 mg (64 %) v porovnaní s placebom (29 %) a hydrochlórtiazidom (41 %).

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

V dvojito zaslepenom, randomizovanom, aktívne kontrolovanom skúšaní u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný valsartanom 160 mg, sa pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) a pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v porovnaní s valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdiel v znížení TK medzi dávkami 160 mg/25 mg a 160 mg/12,5 mg bol tiež štatisticky významný. Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (68 %) a 160/12,5 mg (62 %) v porovnaní s valsartanom 160 mg (49 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu voči ich jednotlivým zložkám, sa zaznamenalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v porovnaní s placebom 1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými monoterapiami, t.j. hydrochlórtiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlórtiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/25 mg (81 %) a

valsartan/hydrochlórtiazid 160 mg/12,5 mg (76 %) v porovnaní s placebom (29 %) a jednotlivými monoterapiami, t. j. hydrochlórtiazidom 12,5 mg (41 %), hydrochlórtiazidom 25 mg (54 %) a valsartanom 160 mg (59 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní u pacientov, ktorých krvný tlak nebol adekvátne kontrolovaný valsartanom 320 mg, sa pozorovalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) a valsartan/hydrochlórtiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v porovnaní s valsartanom 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Rozdiel v znížení systolického TK medzi dávkami 320/25 mg a 320/12,5 mg bol tiež štatisticky významný. Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 320/25 mg (75 %) a 320/12,5 mg (69 %) v porovnaní s valsartanom 320 mg (53 %).

V dvojito zaslepenom randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu voči ich jednotlivým zložkám, sa zaznamenalo signifikantne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartan/hydrochlórtiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) a 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v porovnaní s placebom 7,0/5,9 mmHg) a jednotlivými monoterapiami, t. j., hydrochlórtiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlórtiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) a valsartanom 320 mg (13,1/11,3 mmHg). Navyše, signifikantne vyššie percento pacientov odpovedalo (diastolický TK < 90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na kombináciu valsartan/hydrochlórtiazid 320/25 mg (85 %) a valsartan/hydrochlórtiazid 320/12,5 mg (83 %) v porovnaní s placebom (45 %) a jednotlivými monoterapiami, t. j. hydrochlórtiazidom 12,5 mg (60 %), hydrochlórtiazidom 25 mg (66 %) a valsartanom 320 mg (69 %).

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

V súčasnosti nie sú známe prospešné účinky kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu.

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

Valsartan

Valsartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II (Ang II). Účinkuje selektívne na podtyp receptora AT₁ zodpovedajúci za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptorov AT₁ valsartanom môžu stimulovať neblokované receptory AT₂, čo zrejme vyvažuje účinok na AT₁ receptory. Valsartan nemá žiadnu čiastočnú agonistickú účinnosť na AT₁ receptoroch a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) vyššiu afinitu k AT₁ ako k AT₂ receptorom. Nie je známe, že by sa valsartan viazal alebo blokoval iné hormonálne receptory alebo iónové kanály dôležité pre kardiovaskulárnu reguláciu.

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

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou spôsobuje pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. U väčšiny pacientov nastupuje antihypertenzný účinok po podaní jednorazovej perorálnej dávky v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne v priebehu 4 – 6 hodín.

Antihypertenzný účinok pretrváva 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania sa maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke zvyčajne dosiahne v priebehu 2 – 4 týždňov a zostáva zachované počas dlhodobej liečby. Pri podávaní v kombinácii s hydrochlórtiazidom sa dosiahne významné aditívne zníženie krvného tlaku.

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

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

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

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

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

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

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Hydrochlórtiazid

Miesto účinku tiazidových diuretík je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Zistilo sa, že v kôre obličiek sa nachádzajú receptory s vysokou afinitou, ktoré sú primárnym väzbovým miestom pre účinok tiazidových diuretík a pre inhibíciu transportu Na^+Cl^- v distálnom stočenom tubule. Spôsob účinku tiazidov spočíva v inhibícii symportéra Na^+Cl^- , pravdepodobne kompetíciou o väzbové miesto Cl^- , čo ovplyvňuje mechanizmy reabsorpcie elektrolytov, a to: priamym zvýšením vylučovania sodíka a chloridov v približne rovnakých množstvách a nepriamo znížením objemu plazmy diuretickým účinkom, následkom čoho sa zvýši aktivita renínu v plazme, sekrécia aldosterónu a vylučovanie draslíka obličkami a zníži sa draslík v sére. Funkčné prepojenie medzi renínom a aldosterónom je sprostredkované angiotenzínom II, a preto je

pri súbežnom podávaní valsartanu úbytok draslíka v sére menej výrazný ako pri podávaní hydrochlórtiazidu v monoterapii.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan/hydrochlórtiazid

Systémová dostupnosť hydrochlórtiazidu je pri súbežnom podaní s valsartanom znížená asi o 30 %. Kinetika valsartanu nie je výrazne ovplyvnená súbežným podaním hydrochlórtiazidu. Táto pozorovaná interakcia nemá žiadny dopad na použitie kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu, pretože kontrolované klinické skúšania dokázali jednoznačný antihypertenzný účinok, a to väčší ako pri monoterapii alebo pri placebe.

Valsartan

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Hydrochlórtiazid

Absorpcia

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

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4 – 8 l/kg.

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

Hydrochlórtiazid sa tiež kumuluje v erythrocytoch, a to približne 3-násobne viac, ako sú hladiny v plazme.

Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme. V terminálnej eliminačnej fáze sa z plazmy vylučuje s eliminačným polčasom v priemere 6 až 15 hodín.

Kinetika hydrochlórtiazidu sa pri opakovanom podávaní nemení a pri jednej dávke denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95 % absorbovanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom.

Renálny klírens pozostáva z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálnych tubulov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR) 30 – 70 ml/min nie je potrebná úprava odporúčanej dávky Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka.

Nie sú k dispozícii údaje o použití Valsartanu/hydrochlorotiazidu Krka u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) a u dialyzovaných pacientov. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny a z organizmu sa nedá odstrániť dialýzou, zatiaľ čo odstránenie hydrochlórtiazidu možno dosiahnuť dialýzou.

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie a AUC hydrochlórtiazidu zvýšené a rýchlosť exkrécie močom znížená. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval 3-násobný nárast AUC hydrochlórtiazidu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval 8-násobný nárast AUC hydrochlórtiazidu.

Hydrochlórtiazid je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Zmeny zistené po používaní kombinácie v štúdiách chronickej toxicity boli s najväčšou pravdepodobnosťou spôsobené valsartanom. Cieľovým orgánom toxicity boli obličky, pričom reakcia bola výraznejšia u kosmáčov ako u potkanov. Používanie kombinácie viedlo k poškodeniu obličiek (nefropatia s bazofíliou tubulov, zvýšeniu močoviny a kreatinínu v plazme a draslíka v sére, zvýšeniu objemu moču a množstva elektrolytov v moči, a to u potkanov od dávky 30 mg/kg/deň valsartanu + 9 mg/kg/deň hydrochlórtiazidu a u kosmáčov od dávky 10 + 3 mg/kg/deň), pravdepodobne v dôsledku zmenenej renálnej hemodynamiky. Tieto dávky u potkanov predstavujú 0,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí (MRHD) a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prepočítané na mg/m². Tieto dávky predstavujú u kosmáčov 0,3-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí

a 1,2-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí na mg/m^2 . (Výpočet predpokladá perorálnu dávku valsartanu 320 $\text{mg}/\text{deň}$ v kombinácii s dávkou hydrochlórtiazidu 25 $\text{mg}/\text{deň}$ a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Vysoké dávky kombinácie valsartanu a hydrochlórtiazidu spôsobili poklesy ukazovateľov červených krviniek (počet červených krviniek, hemoglobín, hematokrit, od dávky 100 + 31 $\text{mg}/\text{kg}/\text{deň}$ u potkanov a 30 + 9 $\text{mg}/\text{kg}/\text{deň}$ u kosmáčov). Tieto dávky u potkanov predstavujú 3-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí a 12-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prepočítané na mg/m^2 . Tieto dávky u kosmáčov predstavujú 0,9-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu u ľudí a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky hydrochlórtiazidu u ľudí (MRHD) prepočítané na mg/m^2 . (Výpočet predpokladá perorálnu dávku valsartanu 320 $\text{mg}/\text{deň}$ v kombinácii s dávkou hydrochlórtiazidu 25 $\text{mg}/\text{deň}$ a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

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

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

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

Maternálne toxické dávky valsartanu u potkanov (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{deň}$) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{deň}$) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka u ľudí na mg/m^2 (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 $\text{mg}/\text{deň}$ a pacienta s hmotnosťou 60 kg). Podobné výsledky boli pozorované po použití kombinácie valsartan/hydrochlórtiazid u potkanov a králikov. U potkanov a králikov sa v štúdií embryu-fetálneho vývoja (Segment II) po použití kombinácie valsartanu/hydrochlórtiazidu nezaznamenala žiadna teratogenita, avšak sa pozorovala fetotoxicita spojená s maternálnou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

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

Filmový obal

Hypromelóza 2910 6 cP

oxid titaničitý (E171)

makrogol 4000

červený oxid železitý (E172) – iba v 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg a 320 mg/12,5 mg filmom obalených tabletách

žltý oxid železitý (E172) – iba v 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg a 320 mg/25 mg filmom obalených tabletách

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/PE/PVDC-fólia, Alu-fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1 a 280x1 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/PE/PVDC-fólia, Alu-fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1 a 280x1 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/PE/PVDC-fólia, Alu-fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1 a 280x1 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/PE/PVDC-fólia, Alu-fólia): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 a 280x1 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/25 mg filmom obalené tablety

Blister (PVC/PE/PVDC-fólia, Alu-fólia): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 a 280x1 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0700/11-S
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0701/11-S
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 160 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0702/11-S
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0703/11-S
Valsartan/hydrochlorotiazid Krka 320 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0704/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025

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