

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Awalten, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Awalten, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Awalten, 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 240 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 240 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

160 mg/12,5 mg

Ciemno czerwone, owalne, z ozdobnym szlifem, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „62” na drugiej stronie. Rozmiary wynoszą 17,5 mm x 8,7 mm.

320 mg/12,5 mg

Różowe, owalne, z ozdobnym szlifem, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „64” na drugiej stronie. Rozmiary wynoszą 22 mm x 9,7 mm.

320 mg/25 mg

Żółte, owalne, z ozdobnym szlifem, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „65” na drugiej stronie. Rozmiary wynoszą 22 mm x 9,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt leczniczy złożony Awalten o ustalonej dawce jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco wyrównane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Awalten X mg/Y mg to jedna tabletkowa powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie poszczególnych składników produktu leczniczego. W każdym przypadku przy dostosowaniu/zwiększaniu dawki poszczególnych składników należy uwzględnić ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem leczniczym złożonym o ustalonej dawce u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco wyrównane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazdem, pod warunkiem, że ten produkt leczniczy podaje się w dawce, która została wcześniej dobrana dla każdego składnika indywidualnie (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie produktem leczniczym Awalten, a jeśli ciśnienia krwi nie udaje się wyrównać, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników, do uzyskania dawki maksymalnej 320 mg + 25 mg produktu leczniczego Awalten.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalny efekt jest obserwowany w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy to wziąć pod uwagę przy dostosowaniu dawki.

Awalten 320 + 25

Jeśli po 8 tygodniach stosowania produktu leczniczego Awalten 320 mg/25 mg nie wystąpi istotny efekt jego działania, należy rozważyć podanie dodatkowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Awalten może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być podawany z wodą.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na składnik produktu leczniczego, hydrochlorotiazyd, produkt leczniczy Awalten jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Awalten i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Cukrzyca

Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby przebiegającym bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności

dostosowywania dawki hydrochlorotiazydu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu leczniczego Awalten jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Awalten u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne leki będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i hiperurykemia z objawami.
- Jednoczesne stosowanie walsartanu/hydrochlorotiazydu z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

Produkt leczniczy nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy odpowiednio kontrolować stężenie potasu.

Hydrochlorotiazyd

Opisywano przypadki hipokaliemii podczas stosowania tiazydowych moczopędnych produktów leczniczych, w tym hydrochlorotiazydu. Zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydowe moczopędne produkty lecznicze zmniejszają wydalanie wapnia, co może być przyczyną hiperkalcemii.

U wszystkich pacjentów przyjmujących leki moczopędne należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy w odpowiednich odstępach czasu.

Pacjenci z niedoborem sodu lub odwodnieni

Pacjenci otrzymujący diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, powinni być obserwowani pod kątem objawów świadczących o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej.

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem leczniczym Awalten u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek moczopędnych produktów leczniczych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Awalten należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi ze stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i/lub zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Awalten u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone. Dlatego nie można wykluczyć, że również stosowanie produktu leczniczego Awalten może być związane z zaburzeniami czynności nerek z uwagi na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nie należy stosować produktu leczniczego Awalten u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu leczniczego Awalten nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, bądź zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, ponieważ u tych pacjentów może być podwyższone stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Awalten nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności korygowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących produkt leczniczy Awalten zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przeszczepienie nerki

Dotychczas brak doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Awalten u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Awalten należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie przyjmować tiazydy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Awalten u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz

nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Awalten u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układowego pod wpływem diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, trójglicerydów i kwasu moczowego w surowicy krwi. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać dostosowania dawki insuliny lub doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające podwyższenie stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań oceniających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie diuretyków tiazydowych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu diuretyków tiazydowych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii moczopędnym produktem leczniczym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor antagonists – AIIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ostra jaskra zamkniętego kąta

Stosowanie hydrochlorotiazydu, sulfonamidu, było związane z reakcją idiosynkrazji, powodującą ostrą przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują ostry początek zmniejszonej ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin do tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku.

Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przerwaniu leczenia hydrochlorotiazydem. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć inne leczenie lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy już wcześniej doświadczyli reakcji nadwrażliwości na innych antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i astmą.

Podwójna blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, iż równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu powodowało wzrost ryzyka wystąpienia niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zmian w czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek).

Podwójna blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAAS) poprzez równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu jest dlatego niewskazane (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Jeśli terapia poprzez zastosowanie podwójnej blokady układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAAS) jest rozważana jako bezwzględnie konieczna, powinna ona odbywać się jedynie pod nadzorem specjalisty z uwzględnieniem częstego monitorowania funkcji nerek, poziomu elektrolitów oraz ciśnienia krwi.

Równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II nie powinno być stosowane u pacjentów z neuropatią cukrzycową. Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II oraz tiazydami, w tym z hydrochlorotiazydem. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, stosowanie produktu leczniczego Awalten może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Walsartan/hydrochlorotiazyd może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metyldopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanału wapniowego, inhibitorów wychwytu zwrotnego dopaminy).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne i niewystarczające, by wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g na dobę i nieselektywne NLPZ

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy te substancje czynne podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Awalten i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego względu zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RA) za pomocą A IIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badań klinicznych wskazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) poprzez równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu powodowało wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zmian w czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) w porównaniu do substancji tych podawanych pojedynczo (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.1).

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leki z grupy AIIIRA, w tym produkt leczniczy

Awalten z innymi lekami blokującymi układ RAA, takimi jak inhibitory ACE lub aliskiren (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków z grupy AIIIRA – w tym walsartanu – lub inhibitorów ACE z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.3).

Równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeśli zostanie stwierdzona konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

Dane z badań in vitro wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wyrzutu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych danych jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (np. rytonawiru) może zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na walsartan. Należy zachować właściwą ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnej terapii tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i glibenklamid. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazylem, będącym składnikiem produktu leczniczego Awalten (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych może zwiększać działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazylu. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków ze skojarzeniem walsartanu i hydrochlorotiazylu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes

Hydrochlorotiazyd należy podawać ostrożnie z produktami leczniczymi, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes, w szczególności z lekami przeciwarytmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi, z powodu ryzyka wystąpienia hipokaliemii.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. może nasilać hiponatremiczne działanie leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez diuretyki tiazydowe jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie tiazydowych moczopędnych produktów leczniczych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do wystąpienia hiperkalcemii (np. w przypadku nadczynności przytarczyc, nowotworu złośliwego lub stanów zależnych od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach.

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (doustne i insulina)

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.

Należy zachować ostrożność, podając metforminę, z uwagi na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.

Beta-adrenolityki oraz diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z beta-adrenolitycznymi produktami leczniczymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu zwiększające stężenie glukozy.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego względu może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Antycholinergiczne produkty lecznicze i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę układu pokarmowego

Dostępność biologiczna diuretyków tiazydowych może zostać zwiększona pod wpływem środków antycholinergicznym (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Natomiast leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydów.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywice jonowymiennie

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do niewystarczającego działania tiazydów. Jednakże, zastosowanie dawki hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 h po podaniu żywicy potencjalnie może zminimalizować interakcje.

Cytotoksyczne produkty lecznicze

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki (np. cyklofosamid, metotreksat) i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykემii i powikłań typu dny.

Alkohol, barbiturany i opioidy

Jednoczesne stosowanie tiazydów z substancjami, które mają także działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności współczulnego układu nerwowego lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone metyldopą i hydrochlorotiazylem.

Środki kontrastowe z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym moczopędnymi produktami leczniczymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów leczniczych zawierających jod. Przed podaniem tych środków kontrastowych pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z badań epidemiologicznych z grupą kontrolną dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono,

że ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika w małych ilościach do mleka kobiet karmiących. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Awalten w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Preferuje się alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Awalten na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i laboratoryjnych występujące częściej po walsartanie z hydrochlorotiazylem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas stosowania walsartanu z hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników podanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstoty ich występowania, poczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem.

Tabela I. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem z hydrochlorotiazylem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często	Odwodnienie
----------------	-------------

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezje
Nieznana	Omdlenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często	Nieostre widzenie
----------------	-------------------

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Szum w uszach
----------------	---------------

Zaburzenia naczyńniowe

Niezbyt często	Niedociśnienie
----------------	----------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Kaszel
Nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko

Biegunka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często

Bóle mięśni

Bardzo rzadko

Bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana

Zaburzona czynność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często

Uczucie zmęczenia

Badania diagnostyczne

Nieznana

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach leku

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu każdego ze składników produktu leczniczego, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorotiazyd, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana

Inne reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, w tym choroba posurowicza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana

Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia naczyniowe

Nieznana

Zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często

Ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana

Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana

Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazylem

Hydrochlorotiazyl jest produktem leczniczym często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż podawane w produkcie leczniczym Awalten. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazylem, w monoterapii, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Małopłytkowość, niekiedy z plamicą

Bardzo rzadko

Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego

Nieznana

Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często

Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)

Często

Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia

Rzadko

Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy

Bardzo rzadko

Zasadowica hipochloremiczna

Zaburzenia psychiczne

Rzadko

Depresja, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Ból głowy

Zaburzenia oka

Rzadko

Zaburzenia widzenia

Nieznana

Ostra jaskra zamkniętego kąta

Zaburzenia serca

Rzadko

Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe

Często

Niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko

Niewydolność oddechowa z zapaleniem pęcherzyków płucnych i obrzękiem płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty

Rzadko

Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie

Pokarmowym, biegunka

Bardzo rzadko

Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana

Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Rzadko

Bardzo rzadko

Pokrzywka i inne postaci wysypki

Uczulenie na światło

Martwicze zapalenie naczyń i toksyczna nekroliza naskórka, skórne reakcje toczeniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci toczenia rumieniowatego

Nieznana

Rumień wielopostaciowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana

Gorączka, osłabienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana

Kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Impotencja

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, na skutek przedawkowania hydrochlorotiazynu mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe związane z zaburzeniami rytmu serca i skurczami mięśni.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego i rodzaju oraz ciężkości objawów. Najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, a następnie szybko uzupełnić sole i płyny.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy nie jest możliwe z uwagi na silne wiązanie z białkami osocza. natomiast hydrochlorotiazyd może być usuwany tą drogą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, walsartan i leki moczopędne; kod ATC: C09D A03

160 mg/12,5 mg

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mm Hg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mm Hg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (25%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mm Hg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12,4/10,4 mm Hg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 160/25 mg a 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, ze schematem oceny czynnikowej, w którym porównano leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mm Hg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mm Hg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mm Hg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

160 mg /25 mg

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mm Hg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mm Hg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (25%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mm Hg), jak i leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12,4/10,4 mm Hg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 160/25 mg a 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, ze schematem oceny czynnikowej, z porównaniem leczenia skojarzonego różnymi dawkami walsartanem z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mm Hg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mm Hg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mm Hg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

320 mg/12,5 mg **ORAZ** 320 mg/25 mg:

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (15,4/10,4 mm Hg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 320/12,5 mg (13,6/9,7 mm Hg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mm Hg). Różnica w obniżeniu skurczowego ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 320/25 mg a 320/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (75%) i 320/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, ze schematem oceny czynnikowej, z porównaniem leczenia skojarzonego różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem, z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 320/12,5 mg (21,7/15,0 mm Hg) i 320/25 mg (24,7/16,6 mm Hg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mm Hg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mm Hg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mm Hg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (85%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem 320/12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W badaniach klinicznych, w których podawano walsartan z hydrochlorotiazylem, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów otrzymujących 25 mg hydrochlorotiazylu niż u pacjentów leczonych 12,5 mg hydrochlorotiazylu. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem, działanie hydrochlorotiazylu polegające na zmniejszaniu stężenia potasu było osłabione pod wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem na zachorowalność lub śmiertelność z powodu chorób układu krążenia nie jest obecnie znany.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu krążenia.

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora dla angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme – ACE; znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ($P < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących diuretyki tiazydowe w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE, skarżyło się na występowanie kaszlu ($P < 0,05$).

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągnięte w ciągu 4–6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po przyjęciu dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiągnięte w ciągu 2–4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego.

Nagle odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (ang. urinary albumin excretion – UAE) podczas leczenia walsartanem (80–160 mg na dobę) w porównaniu z amlodypiną (5–10 mg na dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi < 120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się (p

<0,001) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach. W badaniu DROP (ang. Diovan Reduction of Proteinuria) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi =150/88 mm Hg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20–700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg na dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego przy leczeniu walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% przy leczeniu walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160–320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Diuretyki tiazydowe działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania diuretyków tiazydowych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻, prawdopodobnie poprzez mechanizm konkurencji o miejsca Cl⁻, wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów; działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a działanie pośrednie to działanie moczopędne, zmniejszające objętość osocza, a w rezultacie zwiększające aktywność reninową osocza, zwiększające wydzielanie aldosteronu, zwiększające utratę potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc w czasie jednoczesnego podawania walsartanu, zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazylem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan i hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazyd jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Właściwości farmakokinetyczne walsartanu nie ulegają znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazyd. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem, ponieważ w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe leczenia skojarzonego, większe niż po zastosowaniu każdego ze składników w monoterapii lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2–4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve – AUC) walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94%–97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola powierzchni pod krzywą [AUC] walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ godz. i $t_{1/2\beta}$ około 9 godz.). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i z moczem (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/godz., a klirens nerkowy około 0,62 l/godz. (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazyd po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} około 2 godz.) i jest podobne dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazyd, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazyd wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4–8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40%–70%) głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości odpowiadającej około 3-krotnie większej od stężenia w osoczu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym w końcowej fazie eliminacji 6-15 godzin. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazynu nie powoduje zmian jego właściwości kinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję układową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne. Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazynu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami w młodym wieku.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) mieszczącym się w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30$ ml/min) oraz u pacjentów dializowanych. Walsartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza i nie można go usunąć za pomocą dializy, natomiast hydrochlorotiazyd może być usunięty z organizmu podczas dializy.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazynu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą, natomiast zmniejsza się tempo wydalania z moczem. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC), natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC). Stosowanie hydrochlorotiazynu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniach właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi ($n=6$) i umiarkowanymi ($n=5$) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na walsartan była niemal dwukrotnie większa w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroba wątroby nie ma znamionnego wpływu na właściwości farmakokinetycznych hydrochlorotiazynu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem była oceniana u szczurów i marmozet w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie odkryto żadnych danych wykluczających stosowanie terapeutycznych dawek u ludzi.

Zmiany wywołane stosowaniem produktu złożonego w badaniach toksyczności przewlekłej są najprawdopodobniej spowodowane przez walsartan wchodzący w skład produktu leczniczego. Narządem docelowym, w którym objawiała się toksyczność, były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (nefropatii i nacieków bazofilowych w kanalikach nerkowych, zwiększenia stężenia mocznika i

kreatyniny w osoczu, zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwiększenia objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu od dawki 30 mg/kg mc. na dobę walsartanu w skojarzeniu z 9 mg/kg mc. na dobę hydrochlorotiazydu u szczurów oraz 10 + 3 mg/kg mc. na dobę u marmozet), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Duże dawki walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszały parametry czerwonekrwinkowe (liczbę erytrocytów, stężenie hemoglobiny, hematokryt, od dawki 100 + 31 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 30 + 9 mg/kg mc. na dobę u marmozet). Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3,0 i 12-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc. na dobę). Połączenie walsartanu z hydrochlorotiazydem prowadziło również w nerkach do przerostu tętniczek doprowadzających (w dawce 600 + 188 mg/kg mc. na dobę u szczurów i od 30 + 9 mg/kg mc. na dobę u marmozet). Dawki te stosowane u marmozet stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występuje również po podaniu inhibitorów ACE. Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia dla zastosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem nie było badane pod kątem ewentualnego działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwoma substancjami. Jednakże badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie wykazały żadnych dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc. na dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otworu kanału słuchowego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc. na dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazydem u szczurów i królików nie stwierdzono dowodów na teratogenne działanie leku, obserwowano jednak działanie toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hypromeloza (5 cP)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka:

160 mg + 12,5 mg:

Hypromeloza (6 cP)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

320 mg + 12,5 mg:

Hypromeloza (6 cP)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol (4000)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

320 mg + 25 mg:

Hypromeloza (6 cP)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol (4000)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Awalten tabletki są dostępne w opakowaniach PVC/Aclar/Aluminium - blistry z pęcherzami i butelki HDPE. Butelka HDPE zawiera krzemionkę jako środek pochłaniający wilgoć.

Opakowanie:

Blistry: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych

Butelka HDPE: 160 mg + 12,5 mg: 90, 98, 100 i 1000 tabletek powlekanych
320 mg + 12,5 mg i 320 mg + 25 mg: 90, 98, 100 i 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kiełczowska 2
55-095 Mirków

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21371, 21373 & 21374

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2013-08-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013-08-02
2013-12-30
2014-06-11
2015-07-16
2015-09-14
2017-09-22