

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Awalten, 80 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Awalten, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 80 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Jasnopomarańczowe, owalne, o skośnych krawędziach, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „61” na drugiej stronie, o rozmiarze 13 mm x 6,5 mm.

Brązowopomarańczowe, owalne, o skośnych krawędziach, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „63” na drugiej stronie, o rozmiarze 17,5 mm x 8,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt leczniczy złożony jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Awalten to jedna tabletkę powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu leczniczego. W każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem, pod warunkiem, że wcześniej dostosowano dawkę poszczególnych substancji czynnych.

Po rozpoczęciu terapii należy ocenić reakcję kliniczną na leczenie produktem leczniczym Awalten, a jeśli ciśnienia krwi nie udaje się kontrolować, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników, do uzyskania dawki maksymalnej 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni. U większości pacjentów maksymalne staje się w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy to wziąć pod uwagę podczas dostosowywania dawki.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Awalten może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków; tabletkę należy połknąć popijając wodą.

#### Szczególne populacje

##### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)  $\geq 30$  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 m<sup>2</sup>) (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*

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne leki będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą 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 objawowa.
- Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

###### *Walsartan*

Nie zaleca się 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 leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu. Zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazidem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezdemii. Tiazydowe leki moczopędne 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 i (lub) odwodnieni

Należy obserwować pacjentów otrzymujących diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, ponieważ mogą wystąpić objawy świadczące 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 leków moczopędnych, 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 z pobudzeniem 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 stosowanie produktu leczniczego Awalten może być związane z zaburzeniami czynności nerek, z powodu hamowania 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 albo ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, ponieważ u tych pacjentów może występować zwiększone stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

##### Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Awalten nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, z powodu zahamowania 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 krwionośne, 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 dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny  $\geq 30$  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 (AIIRA) – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Stan po przeszczepieniu 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). Należy zachować ostrożność podczas podawania tiazydów pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej 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 podawać go ponownie (patrz punkt 4.8).

### Toczeń rumieniowaty układu

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, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z cukrzycą konieczne może być dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań oceniających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

### 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 ponowne zastosowanie leków moczopędnych, zaleca się ochronę

narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować 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 (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 nagły początek zmniejszenia 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 podstawowe polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć inne leczenie lub leczenie chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrej jaskry zamkniętego kąta może być alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### Ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości po podaniu 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 (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek).

Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

### Substancje pomocnicze

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

#### Niezalecane jednoczesne stosowanie

##### *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 dodatkowo zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

##### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Walsartan/hydrochlorotiazyd może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metyldopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, AIIRA, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia, bezpośrednich inhibitorów reniny).

##### *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 wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g na dobę i niewybiórcze NLPZ*

NLPZ mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe 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. Dlatego 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 AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu*

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie leki z grupy AIIRA, w tym walsartan z innymi lekami blokującymi układ RA, takimi jak inhibitory ACE lub aliskiren (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków z grupy AIIRA – w tym walsartanu – lub inhibitorów ACE z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkt 4.3).

#### Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jeśli konieczne jest stosowanie 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 ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia skojarzonego tymi lekami.

##### *Brak interakcji*

W badaniach interakcji lekowych 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 hydrochlorotiazydu).

## Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

### *Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności*

#### *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 nasilać działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd, 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 przeciwarrytmicznymi 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 leków moczopędnych, 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 nerkowych.

#### *Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*

Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Należy zachować ostrożność, podając metforminę, z powodu ryzyka 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-adrenolitykami 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 allopuryinol)*

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczne dostosowanie 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 allopuryinol.

### *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę przewodu pokarmowego*

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

### *Amantadyna*

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

### *Żywyce jonowymiennie*

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do niewystarczającego działania tiazydowych leków moczopędnych. 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. cyklofosfamid, metotreksat) i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

### *Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

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

### *Cyklosporyna*

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

### *Alkohol, barbiturany i opioidy*

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

### *Metylodopa*

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

### *Środki kontrastujące z zawartością jodu*

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

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.1).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**



## Ciąża

### Walsartan

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

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 danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować 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 narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

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

Noworodki, których matki stosowały AIIRA, należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

### Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu 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 żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

### Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Awalten w okresie karmienia piersią. 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 zastosowaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem 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 hydrochlorotiazydem mogą



### Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach leku

Działania niepożądane, zgłaszane wcześniej po zastosowaniu każdego ze składników produktu leczniczego, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Awalten, 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 wartości 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 naczyńniowe**

Nieznana Zapalenie naczyń krwionośnych

#### **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

Hydrochlorotiazyd 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

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia 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
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Ostra jaskra zamkniętego kąta
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa z zapaleniem płuc i obrzękiem płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Pokrzywka i inne postaci wysypki
Rzadko	Uczulenie na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje o typie

Nieznana tocznia rumieniowatego skórnoego, uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórnoego  
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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

### **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 hydrochlorotiazydu mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe związane z zaburzeniami rytmu serca i kurczami mięśni.

#### Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego oraz od rodzaju i 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 powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd może być usuwany tą drogą.

## **5.WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki;

kod ATC: C09 DA03

#### 80 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 hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg

+ 12,5 mg (14,9/11,3 mm Hg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mm Hg) i hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mm Hg). Ponadto, u znamiennej większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg + 12,5 mg (60%), w porównaniu z samym hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (25%) i samym hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (27%).

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 80 mg, znamiennej większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg + 12,5 mg (9,8/8,2 mmHg), w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto, u znacznie większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg + 12,5 mg (51%), w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

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, znamiennej większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg + 12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i zarówno hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), jak i walsartanem w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto, u znamiennej większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 80 mg + 12,5 mg (64%), w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazylem (41%).

#### 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, znamiennej 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 znamiennej większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mm Hg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o  $\geq 20$  mm Hg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o  $\geq 10$  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, znamiennej większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mm Hg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem w dawce 160 mg + 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 mg + 25 mg a 160 mg + 12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamiennej większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o  $\geq 10$  mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160 mg + 25 mg (68%) i 160 mg + 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 porównywano leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z

hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) i 160mg + 25 mg (22,5/15,3 mm Hg), w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mm Hg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg), hydrochlorotiazydem 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 reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o  $\geq 10$  mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (76%), w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

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

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

Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem 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 AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT<sub>1</sub> przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT<sub>2</sub>, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. 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 (ACE), nazywanej również kininazą II, która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ nie ma wpływu na ACE ani nie nasila działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne mniejsza ( $P < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących diuretyki tiazydowe, w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ( $P < 0,05$ ).

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego 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 jest osiągnięte w ciągu 4–6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się

przez 24 godziny po przyjęciu dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiąganę 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.

Wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (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 tętniczym 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), 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 otrzymywania 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 wartości początkowych podczas leczenia walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% podczas leczenia 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.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, prawdopodobnie poprzez mechanizm konkurencji o miejsca Cl<sup>-</sup>, 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, więc w czasie jednoczesnego podawania walsartanu, zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazylem.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Walsartan + hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazylem jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Właściwości farmakokinetyczne walsartanu nie ulegają znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazylem. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem, ponieważ w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe, 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 wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole powierzchni pod krzywą (AUC) walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) 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 (mniej niż 10% 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 hydrochlorotiazynu po podaniu doustnym przebiega szybko ( $t_{max}$  około 2 godz.). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki, w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazynu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazynu 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 stężeniu około 3-krotnie większym 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 biernym przesączaniu i czynnym wydalaniu do kanalików nerkowych.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększone narażenie układowe 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 z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

W przypadku stosowania zalecanych dawek walsartanu z hydrochlorotiazynem 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 hydrochlorotiazynem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) oraz u pacjentów poddawanych dializoterapii. 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).

### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

W badaniach właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, narażenie na walsartan było w przybliżeniu dwukrotnie większe, 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 znamienego wpływu na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalną toksyczność skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem po podaniu doustnym oceniano 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/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te stanowią 0,3 i 1,2-krotność maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta o mc. 60 kg).

Duże dawki walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszały parametry czerwonekrwinkowe (liczbę erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu 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/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te stanowią 0,9 i 3,5-krotność maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta o mc. 60 kg).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc. na dobę). Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem powodowało także rozrost tętniczek doprowadzających w nerkach (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/m<sup>2</sup> pc. U szczurów dawki te stanowią 18 i 73-krotność maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta o mc. 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 występują również po podaniu inhibitorów ACE. Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia dla zastosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie badano skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem odnośnie 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 hydrochlorotiazylu i nie wykazały żadnych dowodów na mutagenne, klastogenne ani rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki dla matki (600 mg/kg mc. na dobę), podawane w trakcie ostatnich dni ciąży i podczas 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 w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu walsartanu z hydrochlorotiazylem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazylem 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:*

80 mg + 12,5 mg:

Hypromeloza 6 cP  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 8000  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

*Otoczka:*

160 mg + 25 mg:

Hypromeloza 6 cP  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Makrogol 4000  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **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 jest pakowany w blistry PVC/Aclar/Aluminium zawierające 14, 28, 30,56 lub 90 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

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. Kielczowska 2  
55-095 Mirków

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

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

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**