

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vanatex HCT, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Każda tabletkę zawiera 100,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Rdzawo-brązowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletkę

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony Vanatex HCT jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylu (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Vanatex HCT o mocy 160 mg + 12,5 mg to jedna tabletkę powlekana raz na dobę. Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych. W każdym przypadku należy oddzielnie zwiększać dawki poszczególnych substancji, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylu, pod warunkiem, że wcześniej oddzielnie określono dawkę każdej substancji czynnej (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, i 5.1).

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję kliniczną na podawanie produktu Vanatex HCT, 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 hydrochlorotiazylu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalne stężenie w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki.

Sposób podawania

Vanatex HCT może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków; tabletkę należy popijać wodą.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, Vanatex HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi 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 Vanatex HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, 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 zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vanatex HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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 leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy regularnie kontrolować stężenie potasu.

Hydrochlorotiazyd

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu opisywano przypadki hipokaliemii. Zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, 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 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

Pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, należy obserwować ze względu na możliwość wystąpienia objawów świadczących o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej.

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Vanatex HCT 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 Vanatex HCT 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. pacjenci 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.

Nie ustalono stosowania produktu Vanatex HCT u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca.

Dlatego nie można wykluczyć, że z powodu hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron również stosowanie produktu Vanatex HCT może być związane z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy stosować produktu Vanatex HCT u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu Vanatex HCT 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 się zwiększyć stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Vanatex HCT 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 zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.2). Podczas stosowania produktu Vanatex HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Stan po przeszczepieniu nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Vanatex HCT 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 stosować tiazydy, 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 już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. U pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Vanatex HCT i nigdy nie należy podawać go ponownie (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego toczenia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać dostosowania dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające zwiększenie 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 tiazydów.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych 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 lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMSC mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki 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).

Ogólne

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

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta.

Objawy obejmują ostry początek zmniejszonej ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu produktu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Vanatex HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Produkt zawiera laktozę

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące zarówno walsartanu jak i hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które 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 Vanatex HCT może prawdopodobnie dodatkowo zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Vanatex HCT może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metyldopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz 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 hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy leki te podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu Vanatex HCT 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 dotyczące walsartanu

Podwójna blokada układu RAA za pomocą antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II 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 leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

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 właściwą ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z walsartanem i żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i glibenklamid. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazydem, będącym składnikiem Vanatex HCT (patrz interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu).

Interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu

Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, kortykotropiny (ACTH), amfoterycyny,

karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych może zwiększać 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).

Leki, 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 przeciwartmicznymi 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 tiazydowe leki moczopędne 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 dodatkowo zwiększyć stężenie 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 (leki doustne i insulina)

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

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

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu zwiększające stężenie glukozy.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem.

Konieczne może być zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę układu pokarmowego

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może ulec zwiększeniu pod wpływem leków przeciwocholinergicznych (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 tiazydowych leków moczopędnych.

Amantadyna

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

Żywice jonowymiennie

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

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydowe leki moczopędne, 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 lub opioidy

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

Metyldopa

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

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 tych środków pacjenta należy ponownie nawodnić.

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 nieznacznego zwiększenia ryzyka. Brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II, niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki 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, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

W przypadku 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, 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 żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Vanatex HCT w okresie karmienia piersią. Zaleca się stosowanie innych leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Vanatex HCT 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 skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników podanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, poczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zestawienie 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Odwodnienie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: Zawroty głowy

Niezbyt często: Parestezja

Nieznana: Omdlenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Nieostre widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Szum uszny

Zaburzenia naczyniowe

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: Ból mięśni
Bardzo rzadko: Ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: Zaburzenia czynności 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

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach produktu

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

Zestawienie 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/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 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

Zestawienie 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazylem
Hydrochlorotiazyd jest lekiem często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż zawarte w produkcie Vanatex HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, 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, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana: Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Depresja, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: Ból głowy, zawroty głowy, parestezja

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia
Nieznana: Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, 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, w tym zapalenie i obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

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: Pokrzywka i inne postaci wysypki
Rzadko: Uczulenie na światło

Bardzo rzadko: Martwicze zapalenie naczyń i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórno, uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórno

Nieznana: Rumień wielopostaciowy, nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 hydrochlorotiazydu mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe prowadzące do zaburzeń rytmu serca i kurczy mięśni.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia produktu 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 elektrolity 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: produkty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki; kod ATC: C09DA03

Walsartan/hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, w którym uczestniczyli pacjenci niereagujący wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, w którym uczestniczyli pacjenci niereagujący wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). 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 reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym 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/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 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 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 kontrolowanych badaniach klinicznych 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 lub śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest obecnie znany.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowania i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie 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 (ACE, nazywanej również kininazą 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 podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem 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 tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).

Podawanie 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 od przyjęcia 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. Skojarzenie z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu. Nagłe 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 zmniejszenie 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 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 mmHg) 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 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.

Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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 i antagonisty receptora angiotensyny II (AIIIRA).

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 AIIIRA.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz AIIIRA (patrz punkt 4.4).

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 AIIIRA 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

Tiazydowe leki moczopędne 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 Na^+Cl^- w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na^+Cl^- , prawdopodobnie w drodze 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 wydalanie potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazylem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do

OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan/hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazylu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega znacznym zmianom podczas jednoczesnego podawania hydrochlorotiazylu. Wspomniana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych 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 (AUC) dla 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 znamienne 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) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). 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/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazylu po podaniu dawki doustnej następuje szybko (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazylu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazylu po podaniu doustnym wynosi 70%.

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 stanowiącej około 3-krotność 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 hydrochlorotiazylu 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.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazylu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i z nadciśnieniem, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu Vanatex HCT nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) wynoszącym 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Vanatex HCT 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 ustroju podczas dializy.

W przypadku występowania zaburzeń czynności nerek zwiększa się średnie maksymalne stężenie hydrochlorotiazylu w osoczu oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC), 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 hydrochlorotiazylu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 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 farmakokinetykę hydrochlorotiazylu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem była oceniana u szczurów i marmozet w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie uzyskano 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. 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-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotności 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 o mc. 60 kg).

Duże dawki skojarzone walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszyły 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-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności 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 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 prowadziło również do przerostu tętniczek doprowadzających w nerkach (w przypadku dawki 600+188 mg/kg mc. na dobę u szczurów i od dawki 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-krotności 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 o mc. 60 kg).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołwanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wydzielających 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 oceniano ewentualnego działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, nie wykazując 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 otwór w kanale słuchowym) 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 na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu walsartanu w skojarzeniu 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

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 6 cP
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14 lub 28 tabletek w blistrach Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pélplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18143

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.07.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.03.2022 r.