

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu (*hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jedna tabletki zawiera 100,70 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Różowe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane. Wymiary tabletki: długość 16 mm, szerokość: 8,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, produkt złożony o ustalonej dawce składników jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazidem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka to jedna tabletki powlekana, raz na dobę.

Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku należy kontrolować skutki stopniowego zwiększania dawki poszczególnych składników w celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można zalecić bezpośrednie przejście z monoterapii do leczenia skojarzonego ustalonymi dawkami, u pacjentów, u których monoterapia za pomocą walsartanu lub hydrochlorotiazidu nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem przestrzegania zalecanej kolejności zwiększania dawki poszczególnych składników.

Kliniczną odpowiedź na produkt leczniczy Valsartan + hydrochlorothiazide Krka należy ocenić po rozpoczęciu terapii; jeśli kontrola ciśnienia tętniczego krwi nie jest dostateczna, dawka produktu leczniczego może być zwiększona poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki walsartanu/hydrochlorotiazidu 320 mg/25 mg.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze ujawnia się w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalne działanie obserwuje się w ciągu 4 tygodni. Jednak, niektórzy pacjenci mogą wymagać 4 do 8 tygodni leczenia. Należy mieć to na uwadze podczas ustalania odpowiedniej dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Valsartan + hydrochlorotiazide Krka można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy popić wodą.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu, produkt leczniczy Valsartan + hydrochlorotiazide Krka 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, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazidu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorotiazide Krka 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

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorotiazide Krka u dzieci poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby żółciowa 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 Valsartan + hydrochlorotiazide Krka z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Walsartan

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatów uzupełniających potas, diuretyków oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą zwiększyć stężenie potasu (heparyna, itp.). Zaleca się częste oznaczanie stężenia potasu we krwi.

Hydrochlorotiazyd

Podczas leczenia diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazylem, obserwowano hipokaliemię. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazylem, może wiązać się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyl, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia, co może prowadzić do hiperkalcemii.

W przypadku każdego pacjenta leczonego diuretykami należy, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyl, należy obserwować czy nie występują u nich kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek diuretyków, w rzadkich przypadkach, po rozpoczęciu leczenia walsartanem i hydrochlorotiazylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia połączeniem walsartan + hydrochlorotiazyl należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi chorobami związanymi ze wzmożoną aktywnością 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 enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ciężką niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazylem pacjentów z ciężką przewlekłą, niewydolnością serca. Dlatego też, nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazylu może powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy.

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

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

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min, zmiana dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.2). W czasie stosowania produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Przeszczep nerki

Dotychczas brak doświadczeń o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

Obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka zaobserwowano u pacjentów leczonych walsartanem; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valsartan + hydrochlorothiazide Krka u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka tym pacjentom (patrz punkt 4.8).

Układowy toczeń rumieniowaty

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

Inne zaburzenia metaboliczne

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą wpływać na tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, trójglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna zmiana dawkowania insuliny lub doustnych leków hipoglikemicznych.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nawracające i nieznacznie zwiększone stężenie wapnia w surowicy, przy braku innych przyczyn zaburzeń metabolizmu wapnia. Wyrażna hiperkalcemia może świadczyć o nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem testów czynności przytarczyc należy odstawić tiazydy.

Nadwrażliwość na światło

Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło po zastosowaniu diuretyków tiazydowych (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie leczenia diuretykiem, zaleca się ochronę miejsc narażonych na działanie promieni słonecznych lub sztucznych promieni UVA.

Ciąża

Leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. AIIAs) nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia AIIAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Informacje ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których już wcześniej wystąpiły reakcje nadwrażliwości na inne leki blokujące receptor angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub 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 lub

tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przerwaniu przyjmowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy szybko rozważyć leczenie zachowawcze lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka wystąpienia jaskry ostrej zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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.

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 NMCS 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 narażenia 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).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Valsartan + hydrochlorotiazide Krka i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

Produkt leczniczy Valsartan + hydrochlorothiazide Krka zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazidu

Połączenia leków, które nie są zalecane

Lit

Donoszono o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. W związku z brakiem doświadczeń z równoczesnym stosowaniem walsartanu i litu, takie skojarzenie nie jest zalecane. Jeśli jednak jest ono konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu we krwi.

Połączenia leków, które wymagają szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Skojarzenie walsartanu i hydrochlorotiazydu może nasilać działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny - ARBs, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanałów wapniowych oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego dopaminy - DRIs).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

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

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

W przypadku podawania antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazydu jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego też, na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Dane 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).

Połączenia leków, które nie są zalecane

Diuretyki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeśli połączenie leków posiadających wpływ na stężenie potasu z walsartanem zostanie uznane za konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

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

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji leków z walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z którąkolwiek z następujących substancji: cymetydyną, warfaryną,

furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazylem, amlodypiną, glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazylem, który jest jedną z substancji czynnych produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu

Połączenia leków, które wymagają szczególnej ostrożności

Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych może zwiększać działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazidu. Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym: hydrochlorotiazyd+valsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

Hydrochlorotiazyd należy podawać ostrożnie z lekami, 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.

Leki 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 tiazidy jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać wzrost 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.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Tiazidy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej w związku z możliwością wystąpienia niewydolności nerek związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazidu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać hiperglikemiczne działanie diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfapyrazon i allopurynol)

Hydrochlorotiazyd może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy i dlatego też może być konieczna zmiana dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego. Może być również konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfapyrazonu. Równoczesne podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwocholinergiczne i inne leki wpływające na motorykę układu pokarmowego

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden), mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych, najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka. Natomiast leki prokinetyczne, takie jak cyzapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydów.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Żywice jonowymiennne

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

Leki cytotoksyczne

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

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

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i wystąpienia powikłań, takich jak dna moczanowa.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

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

Metyldopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów leczonych jednocześnie metyldopą i hydrochlorotiazydem.

Środki kontrastowe z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza, po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków, pacjenta należy odpowiednio nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIAs) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może

występować również dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

W przypadku, gdy narażenie na AIIRAs miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały AIIRAs, powinny być poddane dokładnej obserwacji w związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze 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 danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka w czasie karmienia piersią nie jest zalecane. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia walsartan + hydrochlorotiazyd na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i wynikach badań diagnostycznych występujące częściej w przypadku skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem niż w grupie z placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu leku do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników stosowanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

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

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem skojarzenia walsartan + hydrochlorotiazyd

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezje
Nieznana	Omdlenia
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum w uszach
Zaburzenia naczyń	
Niezbyt często	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle mięśniowe
Bardzo rzadko	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego mogą również występować w przypadku stosowania skojarzenia walsartan + hydrochlorotiazyd nawet, jeśli nie obserwowano ich w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Zmniejszone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Nieznana	Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyń	
Nieznane	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Bóle brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
----------	--

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana	Obrzęk naczyniowy, wysypka, świąd
----------	-----------------------------------

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana	Niewydolność nerek
----------	--------------------

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd przez wiele lat był powszechnie przepisywany, często w dawkach większych niż te stosowane w produkcie leczniczym Valsartan + hydrochlorothiazide Krka. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazydem, obserwowano następujące działania niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ¹
----------	--

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
--------	-----------------------------------

Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, anemia hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
---------------	------------------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
--------	---

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

Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
---------------	-----------------------------

Zaburzenia psychiczne

Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
--------	--------------------------

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko	Bóle głowy, zawroty głowy, parestezje
--------	---------------------------------------

Zaburzenia oka

Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

Zaburzenia serca

Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, 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 postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skóry, ponowne uczynienie skórniego tocznia rumieniowatego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka, osłabienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

¹Nieczerniakowe 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 prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, z powodu przedawkowania hydrochlorotiazydu mogą pojawić się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i skurcze mięśni.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów, najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i niezwłocznie uzupełnić elektrolity i płyny.

Walsartan nie może być usunięty za pomocą hemodializy z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd można usunąć poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA03.

Walsartan i hydrochlorotiazyd

W podwójnie ślepych, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, badaniu z udziałem pacjentów niereagujących wystarczająco na leczenie walsartanem 320 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem 320 mg/25 mg (15,4/10,4 mmHg) lub walsartanem/hydrochlorotiazylem 320 mg/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z walsartanem 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Statystycznie znaczącą różnicę w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano również pomiędzy dawkami 320 mg/25 mg i 320 mg/12,5 mg. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/25 mg (75%) lub walsartan/hydrochlorotiazyd 320 mg/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem 320 mg (53%).

W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, w schemacie czynnikowym porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi dla skojarzenia walsartanu/hydrochlorotiazydu 320 mg/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) lub walsartanu/hydrochlorotiazydu 320 mg/25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg), jak również odpowiednimi monoterapiami, tj. z hydrochlorotiazylem 12,5 mg (60%), z hydrochlorotiazylem 25 mg (66%) i walsartanem 320 mg (69%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego: walsartan + hydrochlorotiazyd wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazylem, działanie

hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

Korzystny wpływ działania walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko chorób i zgonu z powodów sercowo-naczyniowych.

Walsartan

Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec 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 sercowo-naczyniowej.

Walsartan nie hamuje aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), znanego jako kininaza II, który przekształca Ang I do Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Ponieważ walsartan nie ma wpływu na ACE, ani nasilenie działania bradykininy lub substancji P, jest mało prawdopodobne, by można łączyć antagonistów angiotensyny II z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których porównywano walsartan z inhibitorami ACE, występowanie suchego kaszlu było znacząco ($P < 0,05$) niższe u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE (2,6% versus 7,9% odpowiednio). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie podczas terapii inhibitorami ACE u 19,5% badanych przyjmujących walsartan i 19,0% badanych przyjmujących diuretyk tiazydowy występował kaszel, w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na tętno. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie hipotensyjne następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi ma miejsce w ciągu 4-6 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po każdej dawce osiągnięte jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Połączenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila efekt hipotensyjny produktu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie łączy się z występowaniem nadciśnienia z odbicia lub innymi klinicznymi działaniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) po podaniu walsartanu (80-160 mg/dobę w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/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), normalnym lub wysokim ciśnieniem tętniczym i z zachowaną czynnością nerek (kreatynina 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 $-19,1$ %) po podaniu walsartanu i w przybliżeniu o 3% ($-1,7$ µg/min; 95% przedział ufności: $-5,6$ do $14,9$ %) po podaniu amlodypiny, mimo podobnego stopnia redukcji ciśnienia w obu grupach. W kolejnym badaniu dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze krwi = $150/88$ mmHg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; $20-700$ µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów przydzielano do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę) podawanych przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu dla zredukowania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiła znamienna redukcja UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych przy dawce walsartanu 160 mg (95%

przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% przy dawce walsartanu 320 mg (przedział ufności 95%: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi i cukrzycą typu 2.

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, 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 (hiperkalemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Miejsce działania diuretyków tiazydowych to głównie nerkowy kanalik II rzędu. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydów polega na hamowaniu symportu Na^+Cl^- , być może przez współzawodnictwo o miejsce dla jonu Cl^- , a w wyniku tego na wpływie na mechanizmy wchłaniania zwrotnego elektrolitów: bezpośrednim - zwiększaniu wydalania sodu i chlorków w ilościach, w przybliżeniu równoważnych oraz pośrednim - przez zmniejszenie objętości osocza, z następowym wzrostem aktywności reninowej osocza, wydalania aldosteronu i potasu z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, tak więc, przy jednoczesnym podawaniu walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne, niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

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 i hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazylu zmniejsza się o około 30%, gdy jest on podawany z łącznie z walsartanem. Właściwości farmakokinetyczne walsartanu nie są istotnie zmienione podczas podawania łącznie z hydrochlorotiazylem. Interakcja ta nie ma wpływu na skojarzone stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazylu, ponieważ kontrolowane badania kliniczne wykazały wyraźne działanie hipotensyjne, większe niż działanie uzyskiwane przez oddzielne podanie walsartanu, hydrochlorotiazylu lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w surowicy osiągnięte jest w ciągu 2-4 godzin. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40% i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8 godziny po podaniu, stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie przyjmującej produkt leczniczy z posiłkiem i w grupie przyjmującej go na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego i dlatego walsartan można podawać zarówno z posiłkiem, jak i bez.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie wiąże się w dużym stopniu z tkankami. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm

Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki wydalane jest w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieaktywny.

Eliminacja

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazylu po podaniu doustnym jest szybkie (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 biodostępność hydrochlorotiazylu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność kumulacji w osoczu.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie. Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazynu jest zmniejszony zarówno u zdrowych, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) mieszczącym się w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Valsartan + hydrochlorothiazide Krka u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i pacjentów dializowanych. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

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 AUC, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne AUC. Stosowanie hydrochlorotiazynu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) do umiarkowanych (n = 5) zaburzeniach czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie 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). Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazynu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność skojarzenia walsartanu i hydrochlorotiazynu po podaniu doustnym była badana na szczurach i małpach szerokonosych w badaniach trwających do sześciu miesięcy. Nie znaleziono dowodów, które wykluczałyby stosowanie leku w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Zmiany wywołane przez takie połączenie w badaniach toksyczności przewlekłej najprawdopodobniej spowodowane były przez walsartan. Narządem docelowym w badaniach toksykologicznych były nerki, na które wpływ był bardziej zaznaczony u małp szerokonosych niż u szczurów. Połączenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią, zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, kreatyniny w osoczu i potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i elektrolitów w moczu przy dawce 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazynu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małpach szerokonosych), prawdopodobnie związane były ze zmienioną hemodynamiką nerkową. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej

zalecanej dawki u ludzi (ang. MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazynu wyrażonej w mg/m². U małych szerokokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazynu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazynu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w połączeniu z hydrochlorotiazynem powodowały zmiany wskaźników morfologii krwi (spadek erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu, przy dawce 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małych szerokokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazynu wyrażonej w mg/m². U małych szerokokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazynu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazynu i masę ciała pacjenta 60 kg).

U małych szerokokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (przy dawce dawki 30 + 9 mg/kg/dobę). Połączenie to doprowadziło również do hiperplazji tętniczek doprowadzających w nerkach (przy dawce 600 + 188 mg/kg/dobę u szczurów i przy dawce 30 + 9 mg/kg/dobę u małych szerokokonosych). U małych szerokokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazynu wyrażonej w mg/m². U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazynu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazynu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Wymienione wyżej działanie wydaje się wynikać z farmakologicznego efektu dużych dawek walsartanu (blokada angiotensyny II hamującej uwalnianie reniny oraz pobudzenie komórek wytwarzających reninę), jak ma to miejsce w przypadku inhibitorów ACE. Wyniki te wydają się nie mieć znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Skojarzenie walsartanu i hydrochlorotiazynu nie było sprawdzane w kierunku działania mutagennego, uszkodzenia chromosomu lub działania rakotwórczego, ponieważ brak dowodów świadczących o interakcji między tymi substancjami czynnymi. Przeprowadzono jednak takie badania oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazynu i nie wykazały one działania mutagennego, złamania chromosomu lub działania rakotwórczego dla walsartanu ani działania mutagennego i złamania chromosomu dla hydrochlorotiazynu.

U szczurów toksyczne dawki walsartanu u matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do niższej przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (wady rozwojowe małżowiny usznej i przewodu słuchowego zewnętrznego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i masę ciała pacjenta 60 kg). Podobne wyniki uzyskano podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazynu u szczurów i królików. W badaniach nad rozwojem embrionalnym/ płodowym (Segment II) podczas stosowania walsartanu/hydrochlorotiazynu u szczurów i królików nie wykazano działania teratogennego; zaobserwowano jednak toksyczne działanie na płód połączone z toksycznym działaniem na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Kroskarmeloza sodowa
Powidon K-25
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza 2910 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 lub 280x1 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17939

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2016 r.

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

29.09.2023