

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoValsart HCT, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Brązowe tabletki powlekane o kształcie przypominającym zmodyfikowaną kapsułkę, z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie i „160/25” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Złożony produkt leczniczy ApoValsart HCT jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego ApoValsart HCT o mocy 160 mg + 25 mg to 1 tabletki powlekana raz na dobę. Zaleca się oddzielne dostosowanie poszczególnych substancji czynnych. W każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych substancji, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem, pod warunkiem, że produkt ten zastosuje się w dawce, która została wcześniej określona dla każdej substancji.

Po rozpoczęciu leczenia należy ocenić reakcję na produkt leczniczy ApoValsart HCT, a jeśli ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane, dawkę można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników, aż do uzyskania dawki maksymalnej 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów działanie maksymalne występuje w okresie 4 tygodni. U niektórych pacjentów może być jednak konieczne leczenie trwające od 4 do 8 tygodni, co należy wziąć pod uwagę podczas dostosowywania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu stosowanie produktu leczniczego ApoValsart HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (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 leczniczego ApoValsart HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu ApoValsart HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

ApoValsart HCT można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy popijać wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne produkty lecznicze będące pochodnymi sulfonoamidów 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 zastój żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ApoValsart 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 z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub z innymi produktami, które mogą zwiększać stężenie potasu (m.in. z heparyną).

Należy kontrolować stężenie potasu.

Hydrochlorotiazyd

Informowano o występowaniu hipokaliemii podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, wiąże się

z występowaniem hiponatremii i alkalozji hipochloremicznej. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezjii. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zmniejsza się wydalanie wapnia, co może spowodować hiperkalcemię.

Podobnie, jak podczas stosowania innych leków moczopędnych, należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Należy obserwować pacjentów stosujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, czy nie występują u nich objawy kliniczne świadczące o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej.

Rzadko, u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu stosowania dużych dawek leków moczopędnych, na początku terapii produktem leczniczym ApoValsart HCT może wystąpić objawowa hipotonia. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym ApoValsart HCT należy wyrównać niedobory sodu i płynów.

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 czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny wiązało się z wystąpieniem oligurii i (lub) postępującej azotemii oraz, rzadko, ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ApoValsart HCT u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca.

Nie można wykluczyć, że stosowanie produktu leczniczego ApoValsart HCT ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron może także powodować zaburzenia czynności nerek.

U tych pacjentów nie należy stosować produktu leczniczego ApoValsart HCT.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie należy stosować produktu leczniczego ApoValsart HCT w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy u tych pacjentów.

Pierwotny hiperaldosteronizm

U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie należy stosować produktu leczniczego ApoValsart HCT ze względu na zahamowanie u nich aktywności układu renina-angiotensyna.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie, jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub z przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny wynoszącym co najmniej 30 ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stosujących produkt leczniczy ApoValsart HCT zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ApoValsart HCT u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, przebiegającymi bez cholestazy, produkt leczniczy ApoValsart HCT należy stosować ostrożnie (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 wcześniej występował obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy należy natychmiast odstawić produkt leczniczy ApoValsart HCT i nie wolno podawać go ponownie (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, odnotowano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia tocznia rumieniowatego układowego.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowania dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez jawnych zaburzeń metabolizmu wapnia.

Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań w celu oceny czynności przytarczyc należy odstawić tiazydowe leki moczopędne.

Nadwrażliwość na światło

Informowano o przypadkach nadwrażliwości na światło związanych ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się jego przerwanie. Jeśli konieczne jest ponowne zastosowanie leku moczopędnego, zaleca się chronić skórę narażoną na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża

Podczas ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor antagonist, AIIRA). Jeśli kontynuacja leczenia lekiem z grupy AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie hipotensyjne o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego z grupy AIIRA i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Uwagi ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią lub astmą.

Ostra jaskra zamkniętego kąta

Stosowanie hydrochlorotiazydu, sulfonamidu, było związane z reakcją idiosynkrazji, powodującą ostrą przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują ostry początek zmniejszonej ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin do tygodnia

od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć inne leczenie lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina- angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) 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, AIIRAs 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 AIIRAs.

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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące zarówno walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit:

Informowano o przemijającym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i nasileniu jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Ze względu na brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania walsartanu i litu nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego. Jeśli jednak jednoczesne stosowanie okaże się konieczne, należy monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem może nasilać działanie innych produktów o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, AIIRAs, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia oraz bezpośrednich inhibitorów reniny - DRIs).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina):

Możliwe 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 cyklooksygenazy 2 (COX-2), kwas acetylosalicylowy (w dawce większej niż 3 g na dobę) oraz niewybiórcze leki z grupy NLPZ:

Leki z grupy NLPZ mogą podczas jednoczesnego stosowania zmniejszać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu. Ponadto jednoczesne stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem wraz z lekami z grupy NLPZ może pogarszać czynność nerek i zwiększać stężenie potasu w surowicy. Z tych powodów na początku leczenia zaleca się kontrolowanie czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje dotyczące walsartanu

Podwójna blokada układu RAA z zastosowaniem AIIRAs inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, AIIRAs 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).

Niezalecane jednoczesne stosowanie

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

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, który wpływa na stężenie potasu, 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 obserwacji 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 stosowania tych leków.

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazydem, amlodypiną, glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wykazywać interakcje z hydrochlorotiazydem, wchodzącym w skład produktu leczniczego ApoValsart HCT (patrz interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu).

Interakcje dotyczące hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych może nasilać działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu. Jeśli wymienione produkty lecznicze są stosowane z produktem ApoValsart HCT, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu. (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu torsades de pointes:

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie z produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*, w szczególności z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

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:

Hipokaliemia lub hipomagnezemia, które są działaniami niepożądanymi tiazydowych leków moczopędnych, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D:

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

Leki hipoglikemizujące (doustne i insulina):

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Należy ostrożnie stosować metforminę ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wskutek czynnościowej niewydolności nerek, związanej ze stosowaniem hydrochlorotiazidu.

Leki beta-adrenolityczne oraz diazoksyd:

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

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

Może być konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych zwiększających wydalanie kwasu moczowego, gdyż hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może zająć konieczność zwiększenia dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, może nasilać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki cholinolityczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę układu pokarmowego

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

Amantadyna:

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywice jonowymiennie:

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

Leki cytotoksyczne:

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie cytostatyków (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) z moczem i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna):

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna:

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperurykემii oraz powikłań o typie dny moczanowej.

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 bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa:

Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące występowania niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących jednocześnie metylo-dopę i hydrochlorotiazyd.

Jodowe środki kontrastujące:

W odwodnieniu wywołanym przez diuretyki nasila się ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek środków kontrastowych zawierających jod. Przed ich podaniem należy nawodnić pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Walsartan:

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego, związanego z całkowitym wpływem inhibitorów ACE na organizm w pierwszym trymestrze ciąży, nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak jest danych z epidemiologicznych badań z grupą kontrolną dotyczących ryzyka stosowania AIIIRA, jednak podobne ryzyko może dotyczyć także tej grupy leków. Jeśli nie zachodzi konieczność kontynuowania leczenia AIIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie hipotensyjne o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego z grupy AIIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stosowanie AIIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz na organizm noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

Jeśli całkowity wpływ AIIIRA na organizm miał miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIIRA, ze względu na ryzyko wystąpienia hipotonii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, zwłaszcza w jej pierwszym trymestrze są ograniczone, a badania na zwierzętach niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez barierę łożyska. Mechanizm działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu sprawia, że stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu i noworodka m.in. żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego. Z tych powodów nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ApoValsart HCT w okresie karmienia piersią. Zaleca się alternatywną terapię produktami o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w odniesieniu do karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego ApoValsart HCT na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono - z uwzględnieniem układów i narządów - działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i diagnostycznych, a także pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania te występowały częściej po podaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem niż po podaniu placebo. Podczas leczenia walsartanem z hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane ze stosowaniem każdego ze składników produktu złożonego, stosowanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania (występujące najczęściej wymieniono jako pierwsze), stosując następujące kryteria: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych po stosowaniu połączenia walsartanu z hydrochlorotiazydem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: parestezje Bardzo rzadko: zawroty głowy Częstość nieznana: omdlenie
Zaburzenia oka	Niezbyt często: niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: hipotonia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: kaszel Częstość 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	Częstość nieznana: zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często: uczucie zmęczenia

Badania diagnostyczne	Częstość nieznana: zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia
------------------------------	---

Informacje dodatkowe odnoszące się do poszczególnych składników produktu:

Działania niepożądane odnotowane uprzednio po zastosowaniu składników produktu w monoterapii mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego ApoValsart HCT, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu walsartanu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: inne reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana: zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana: zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana: zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana: niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd jest szeroko stosowany od wielu lat, często w dawkach większych niż w produkcie leczniczym ApoValsart HCT. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem w monoterapii, odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko: małopłytkowość, niekiedy z plamicą Bardzo rzadko: agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego Nieznana: niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: hipokaliemia, 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 pochodzenia osrodkowego, parestezja

Zaburzenia oka	Rzadko: zaburzenia widzenia Nieznana: ostra jaskra zamkniętego kąta
Zaburzenia serca	Rzadko: zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Często: niedociśnienie rtostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko: niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: utrata łaknienia, łagodne nudności i wymioty Rzadko: zaparcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, 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 toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje o typie toczenia rumieniowatego skórno, reaktywacja toczenia rumieniowatego skórno 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
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

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
ul. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczną hipotonię, która może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto po przedawkowaniu hydrochlorotiazdydu

mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia gospodarki elektrolitowej związane z zaburzeniami czynności serca i kurczami mięśni.

Leczenie:

Postępowanie lecznicze zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju i stopnia nasilenia objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia. Jeśli wystąpi hipotonia, pacjenta należy ułożyć na plecach i szybko wyrównać niedobór soli i objętość krwi krążącej.

W przeciwieństwie do hydrochlorotiazydu, walsartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy ze względu na silne wiązanie z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki; walsartan w skojarzeniu z lekami moczopędnymi
kod ATC: C09D A03

Walsartan + hydrochlorotiazyd:

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną poddaną aktywnemu leczeniu, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niedostatecznie wyrównanym hydrochlorotiazydem stosowanym w monoterapii w dawce 12,5 mg, wystąpiło znamienne większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (12,4/7,5 mm Hg) po zastosowaniu produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (160 mg + 12,5 mg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów wystąpiła reakcja (ciśnienie tętnicze mniejsze niż 140/90 mm Hg lub zmniejszenie ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg albo ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mm Hg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną poddaną aktywnemu leczeniu, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niedostatecznie wyrównanym przez walsartan stosowany w monoterapii w dawce 160 mg, wystąpiło znamienne większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mm Hg), jak i w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/10,4 mm Hg) w porównaniu do walsartanu w dawce 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). Różnica w obniżeniu ciśnienia tętniczego przez produkt złożony stosowany w dawce 160 mg + 25 mg oraz w dawce 160 mg + 12,5 mg również była znamienna statystycznie. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów wystąpiła reakcja (ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 90 mm Hg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mm Hg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (68%) oraz 160 mg + 12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną placebo i podwójnie ślełą próbą, ze schematem oceny czynnikowej, w którym podawano łącznie walsartan i hydrochlorotiazyd w różnych dawkach, porównując ich działanie z poszczególnymi składnikami produktu złożonego, wystąpiło znamienne większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg + 12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) oraz w dawce 160 mg + 25 mg (22,5/15,3 mm Hg) w porównaniu do placebo (1,9/4,1 mm Hg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg), hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg (12,7/9,3 mm Hg) oraz walsartanu w dawce 160 mg (12,1/9,4 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów wystąpiła reakcja (ciśnienie rozkurczowe mniejsze niż 90 mm Hg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mm Hg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (81%) oraz w dawce 160 mg

+ 12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią: hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) oraz walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, występowało zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie to występowało częściej u pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg niż w dawce 12,5 mg. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, zmniejszenie stężenia potasu przez hydrochlorotiazyd ulegało osłabieniu przez oszczędzające potas działanie walsartanu.

Brak jest dotychczas danych dotyczących korzystnego wpływu połączenia walsartanu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność z przyczyn dotyczących układu krążenia. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z przyczyn dotyczących układu krążenia.

Walsartan:

Podany doustnie walsartan jest aktywnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który odpowiada za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może pobudzać niezablokowany receptor AT₂, co wydaje się równoważyć działanie 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 blokował lub wiązał się z innymi receptorami hormonów lub kanałami jonowymi odgrywającymi ważną rolę w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Ze względu na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, mało prawdopodobne jest, aby leki z grupy antagonistów angiotensyny II powodowały kaszel. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ($p < 0,05$) wśród pacjentów leczonych walsartanem niż pacjentów leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z wywiadem, świadczącym o występowaniu suchego kaszlu podczas leczenia inhibitorami ACE, kaszel występował u 19,5% badanych otrzymujących walsartan oraz u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% badanych leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$).

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania hipotensyjnego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w ciągu 4 do 6 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki. Podczas wielokrotnego stosowania walsartanu maksymalne obniżenie ciśnienia po podaniu dowolnej dawki występuje zazwyczaj w ciągu 2 do 4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem powoduje znaczące, dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Nagle odstawienie walsartanu nie powodowało wystąpienia nadciśnienia „z odbicia” ani innych działań niepożądanych.

Wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią. W badaniu MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniano wpływ walsartanu (80 do 160 mg raz na dobę) na zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. urinary albumin excretion, UAE) w porównaniu z amlodypiną (5 do 10 mg raz na dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) i z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem oraz zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi mniejsze niż 120 µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się o 42% ($p < 0,001$) (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) w grupie otrzymującej walsartan oraz o około 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) w grupie otrzymującej amlodypinę, mimo podobnego stopnia zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu

badanych grupach. Także w badaniu DROP (*Diovan Reduction of Proteinuria*) oceniano skuteczność walsartanu w zmniejszaniu wartości UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (wartość ciśnienia tętniczego = 150/88 mm Hg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio: 102 µg/min; zakres 20 do 700 µg/min) oraz zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy 80 µmol/l). Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymujących przez 30 tygodni walsartan (w dawce 160 mg, 320 mg lub 640 mg na dobę). Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu, zmniejszającej nerkowe wydalanie albumin u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach procentowa zmiana wartości UAE zmniejszyła się znacząco w stosunku do wartości początkowych: o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95% CI: 22% do 47%) oraz o 44% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 320 mg (95% CI: 31% do 54%). Stwierdzono, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 walsartan w dawce 160 mg do 320 mg powoduje klinicznie istotne zmniejszenie wartości UAE.

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaartan 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 AIIRAs. 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 nie wykazały 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 AIIRAs. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz AIIRAs.

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 AIIRAs 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 niż w grupie 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:

Działanie diuretyków tiazydowych zachodzi głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerkowej znajduje się receptor o wysokim powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania diuretyków tiazydowych polega na hamowaniu transportu błonowego jonów Na⁺ i Cl⁻, prawdopodobnie na drodze konkurowania o miejsca Cl⁻, co wpływa na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów. Działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równych ilościach, natomiast działaniem pośrednim jest działanie moczopędne i zmniejszające objętość osocza, którego następstwem jest zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu i wydalania potasu z moczem oraz zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, co powoduje, że podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest słabiej zaznaczone niż podczas stosowania hydrochlorotiazyd w monoterapii.

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 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka ≥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 hydrochlorotiazydu zmniejsza się o około 30%, jeśli jest on podawany razem z walsartanem. Jednoczesne podanie hydrochlorotiazydu nie wpływa znacząco na właściwości farmakokinetyczne walsartanu. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na jednoczesne stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu, gdyż w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wykazano wyraźne działanie hipotensyjne produktu złożonego, większe niż po podaniu każdego ze składników w monoterapii lub po podaniu placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po doustnym podaniu walsartanu maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 do 4 godzin. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza całkowitą ekspozycję organizmu na walsartan (mierzoną jako pole pod krzywą zależności stężenia od czasu [ang. area under the curve, AUC]) o około 40% oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin od podania stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli produkt leczniczy po posiłku lub na czczo, było zbliżone. Ponieważ zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne zmniejszenie działania leczniczego, walsartan można stosować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż jedynie 20% podanej dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. W osoczu wykryto małe stężenia hydroksymetabolitu (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą farmakokinetykę procesu eliminacji ($t_{0,5\alpha}$ = mniej niż 1 godz.; $t_{0,5\beta}$ = około 9 godz.). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z kałem (około 83% dawki), a także z moczem (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej.

Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/godz., a klirens nerkowy 0,62 l/godz. (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega 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 hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma

niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu 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, osiągając stężenie około 3-krotnie większe od stężenia w osoczu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym w końcowej fazie eliminacji 6-15 godzin. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu 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. Na klirens nerkowy składa się bierne przesączanie oraz czynne wydalanie w kanalikach nerkowych

Szczególne grupy pacjentów:

Osoby w podeszłym wieku:

Informowano, że u niektórych pacjentów w podeszłym wieku występuje nieco większy całkowity wpływ walsartanu na organizm, niż u osób młodych, jednak nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, występuje zmniejszony układowy klirens hydrochlorotiazydu w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku stosowania zalecanej dawki produktu leczniczego ApoValsart HCT nie ma konieczności jej zmiany u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30 do 70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ApoValsart HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) oraz u pacjentów dializowanych. Walsartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza i nie można go usunąć z organizmu metodą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można eliminować tą metodą.

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

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu właściwości farmakokinetycznych z udziałem pacjentów z łagodnym (n = 6) do umiarkowanego (n = 5) zaburzeniem czynności wątroby, narażenie na walsartan było zwiększone około dwukrotnie 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 wpływa znacząco na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 6 miesięcy badaniach, przeprowadzonych na szczurach i marmozetach (małpach szerokonosych) oceniano potencjalną toksyczność produktu zawierającego walsartan z hydrochlorotiazylem po doustnym podaniu.

Nie stwierdzono żadnych działań wykluczających stosowanie dawek leczniczych produktu u ludzi.

Przyczyną zmian obserwowanych w badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu produktu złożonego jest najprawdopodobniej walsartan. Narządem docelowym, którego dotyczyła toksyczność, były nerki, przy czym silniejsza reakcja występowała u marmozet niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego (dawki: 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg na dobę hydrochlorotiazylu u szczurów i 10 mg/kg na dobę walsartanu + 3 mg/kg na dobę hydrochlorotiazylu u marmozet) powodowało uszkodzenie nerek (nefropatia z naciekami granulocytów zasadochłonnych w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny w osoczu oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężeń elektrolitów w moczu), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej dawki walsartanu i hydrochlorotiazylu zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te były 0,3 i 1,2 razy większe od maksymalnej dawki walsartanu i hydrochlorotiazylu zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną walsartanu 320 mg na dobę stosowanego z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

Duże dawki produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyl (odpowiednio 100 mg/kg na dobę + 31 mg/kg na dobę u szczurów oraz 30 mg/kg na dobę + 9 mg/kg na dobę u marmozet) zmniejszały parametry czerwonekrwinkowe (liczbę krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu). Dawki stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3- i 12-krotnej maksymalnej dawki walsartanu i hydrochlorotiazylu zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. Stosowane u marmozet dawki były 0,9 i 3,5 razy większe od maksymalnej dawki walsartanu i hydrochlorotiazylu zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną walsartanu 320 mg na dobę stosowanego z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

U marmozet wystąpiło uszkodzenie błony śluzowej żołądka po zastosowaniu produktu w dawce 30 mg/kg na dobę + 9 mg/kg mc na dobę. Produkt złożony powodował również hiperplazję tętniczek doprowadzających w nerkach (po zastosowaniu dawek 600 mg/kg na dobę + 188 mg/kg na dobę u szczurów i 30 mg/kg na dobę + 9 mg/kg na dobę u marmozet). Dawki podawane marmozetom stanowią równoważnik odpowiednio 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawki walsartanu i hydrochlorotiazylu w przeliczeniu na mg/m² pc. U szczurów dawki te były 18 i 73 razy większe od maksymalnej dawki walsartanu i hydrochlorotiazylu zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną walsartanu 320 mg na dobę stosowanego z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

Wymienione wyżej działania wydają się być następstwem działania farmakologicznego dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występują również po zastosowaniu inhibitorów ACE. Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia w odniesieniu do stosowania walsartanu w dawkach leczniczych u ludzi.

Nie badano działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyl, ponieważ brak jest dowodów na występowanie interakcji między tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie przeprowadzono oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazylu, nie wykazując dowodów na ich działanie mutagenne, klastogenne i rakotwórcze.

Walsartan stosowany u szczurów w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg na dobę) powodował zmniejszenie wskaźnika przeżywalności, mniejszy przyrost masy ciała i opóźnienie rozwoju (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg na dobę) są

około 18-krotnie większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto dawkę doustną 320 mg na dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki uzyskano po podaniu połączenia walsartanu i hydrochlorotiazydu szczurom i królikom. W badaniach, dotyczących rozwoju embrionalnego i płodowego u szczurów i królików (segment II) po podaniu produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne, jednak odnotowano działanie toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza, proszek
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Euroxide iron oxide red (E7016)
Żelaza tlenek czarny (E172).
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVDC/PE/PVC/Aluminium zawierające 14, 28, 30 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

8. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
20759

9. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
20.11.2012

10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**
11.2018