CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan HCT-1 A Pharma 160 mg+12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum)* i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Ciemnoczerwona, owalna, lekko wypukła tabletka powlekana z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „HHH" po jednej stronie i „CG" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt Valsartan HCT-1 A Pharma o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Valsartan HCT-1 A Pharma jest 1 tabletka raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie poszczególnych składników produktu. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych, w każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników leku złożonego, stosując kolejną, większą dawkę. Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane samym walsartanem lub hydrochlorotiazydem można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię produktem złożonym o ustalonej dawce. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników leku złożonego.

Po rozpoczęciu leczenia oraz w przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego, należy dokonać oceny reakcji klinicznej pacjenta na produkt Valsartan HCT-1 A Pharma. Dawkę produktu leczniczego można zwiększyć do maksymalnych wartości dawki obu jego składników (320 mg+25 mg).

Istotne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie uzyskuje się u większości pacjentów w ciągu 4 tygodni leczenia. Jednak u niektórych pacjentów konieczne może być leczenie trwające 4 do 8 tygodni, co należy brać pod uwagę podczas zwiększania dawki.

Jeśli po 8 tygodniach leczenia produktem Valsartan HCT-1 A Pharma (320 mg+25 mg) nie obserwuje się istotnej dodatkowej korzyści, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania
Produkt Valsartan HCT-1 A Pharma można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wodą.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Ze względu na obecność hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Valsartan HCT-1 A Pharma 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 lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież
Stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.

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 lekami, które mogą zwiększyć stężenie potasu (m.in. z heparyną). Należy kontrolować stężenie potasu.

Hydrochlorotiazyd
Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, opisywano występowanie hipokaliemii. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, wiąże się z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezemii. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zmniejsza się wydalanie wapnia, które może spowodować hiperkalcemię.
Podobnie, jak u każdego pacjenta otrzymującego leki moczopędne, należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni
Pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy kliniczne zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. na skutek przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Valsartan HCT-1 A Pharma może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE wiązało się z wystąpieniem skąpomoczu i (lub) postępującą azotemią, a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Valsartan HCT-1 A Pharma u pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca. Nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron również stosowanie produktu Valsartan HCT-1 A Pharma może powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu złożonego nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej
Walsartanu z hydrochlorotiazydem nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Pierwotny hiperaldosteronizm
Pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie należy leczyć produktem Valsartan HCT-1 A Pharma ze względu na brak aktywności układu renina-angiotensyna.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą (ang. HOCM - hypertrophic obstructive cardiomyopathy).

Zaburzenia czynności nerek
Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensem kreatyniny ≥30 ml/min (patrz punkt 4.2). Jeśli produkt Valsartan HCT-1 A Pharma stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Przeszczepienie nerki
Obecnie brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu Valsartan HCT-1 A Pharma u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci produkt Valsartan HCT-1 A Pharma należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Toczeń rumieniowaty układowy
Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, opisywano 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 oraz kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia przez nerki i powodować przemijające, niewielkie zwiększenie jego stężenia w surowicy, bez jawnych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

Nadwrażliwość na światło
Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie terapii. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli 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 leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są częstsze u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane zarówno z walsartanem, jak i hydrochlorotiazydem

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz jego toksyczności. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, takie skojarzone leczenie nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie obu leków jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Valsartan HCT-1 A Pharma może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. inhibitorów ACE, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia).

Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. noradrenalina, adrenalina):
Możliwe zmniejszenie reakcji na aminy presyjne, jednak nie w stopniu, który wykluczałby ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ
NLPZ mogą osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie zarówno antagonistów angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu. Ponadto jednoczesne stosowanie produktu Valsartan HCT-1 A Pharma i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkaliemii. Dlatego na początku leczenia zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, a także odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Interakcje związane z walsartanem

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne substancje, które mogą zwiększyć stężenie potasu
Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Brak interakcji
W badaniach interakcji walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazydem, amlodypiną i glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wykazywać interakcje z hydrochlorotiazydem zawartym w produkcie leczniczym (patrz interakcje związane z hydrochlorotiazydem).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne)
Jeśli wymienione leki mają być zastosowane z produktem złożonym, zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Leki te mogą zwiększać wpływ hydrochlorotiazydu na stężenie potasu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanyl, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie).

Ze względu na ryzyko hipokaliemii, hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, jeśli jednocześnie podawane są produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*.

Glikozydy naparstnicy
Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca spowodowanych przez glikozydy naparstnicy.

Sole wapnia i witamina D
Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenie wapnia w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)
Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.
Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez czynnościową niewydolność nerek, która może wystąpić po zastosowaniu hydrochlorotiazydu.

Leki beta-adrenolityczne oraz diazoksyd
Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)
Może być konieczne dostosowanie dawki produktów zwiększających wydalanie kwasu moczowego, gdyż hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)
Leki przeciwcholinergiczne mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych na skutek osłabienia motoryki przewodu pokarmowego i wolniejszego opróżniania żołądka.

Amantadyna
Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych amantadyny.

Żywice jonowymienne (kolestyramina i kolestypol)
Obecność anionowych żywic jonowymiennych zmniejsza wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)
Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)
Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie pochodnych kurary.

Cyklosporyna
Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz dny moczanowej.

Alkohol, środki znieczulające i uspokajające
Zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Metylodopa
Istnieją pojedyncze doniesienia na temat niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących jednocześnie metylodopę i hydrochlorotiazyd.

Karbamazepina
U pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd jednocześnie z karbamazepiną może wystąpić hiponatremia. Takich pacjentów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia reakcji związanych z hiponatremią i kontrolować ich stan kliniczny.

Jodowe środki kontrastujące
W przypadku odwodnienia na skutek stosowania leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących. Przed ich podaniem należy nawodnić pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, ale podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.
Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3.
Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.
Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, zwłaszcza w jej pierwszym trymestrze, jest ograniczone, a badania na zwierzętach niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu sprawia, że lek 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.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków i nadciśnienia w przebiegu ciąży lub w leczeniu stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i zmniejszonego przepływu krwi przez łożysko bez korzystnego wpływu na przebieg choroby. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią
Brak dostępnych informacji na temat stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu Valsartan HCT-1 A Pharma w okresie karmienia piersią. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Valsartan HCT-1 A Pharma na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia,

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisywane w trakcie badań klinicznych i w badaniach diagnostycznych, a także pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu i przedstawione niżej zgodnie

z klasyfikacją układów i narządów, występowały częściej po podaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem niż po podaniu placebo. Podczas leczenia walsartanem z hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się ze stosowaniem każdego ze składników produktu złożonego osobno, a których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (występujące najczęściej jako pierwsze), stosując następujące definicje: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); 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 są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych walsartanu z hydrochlorotiazydem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezje
Częstość nieznana	Omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Częstość nieznana	Niekardiogenny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo rzadko	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle mięśni
Bardzo rzadko	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
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

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników produktu leczniczego

Działania niepożądane opisywane uprzednio w związku ze stosowaniem poszczególnych składników produktu złożonego mogą być działaniami niepożądanymi produktu Valsartan HCT-1 A Pharma, nawet jeśli nie były obserwowane w przebiegu badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych walsartanu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia immunologiczne	
Częstość nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/alergiczne, w tym choroba

	posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	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 aktywności enzymów wątrobowych
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 hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd był szeroko stosowany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Valsartan HCT-1 A Pharma. Wymienione działania niepożądane opisywano u pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, w monoterapii:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia immunologiczne	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie i obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata łaknienia, nudności, wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń powodujące martwicę i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, skórne reakcje przypominające toczeń rumieniowaty, wznowa skórnej postaci tocznia rumieniowatego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Impotencja

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, a to z kolei może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto po przedawkowaniu hydrochlorotiazydu mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia gospodarki elektrolitowej związane z zaburzeniami czynności serca i skurczami mięśni.

Leczenie
Postępowanie lecznicze zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i szybko wyrównać niedobór soli i objętość krwi krążącej.
W przeciwieństwie od 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: Połączenia antagonistów angiotensyny II z lekami moczopędnymi.
Walsartan w połączeniu z lekami moczopędnymi.
Kod ATC: C09DA03

Walsartan + hydrochlorotiazyd
W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (14,9/11,3 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (80 mg+12,5 mg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg+12,5 mg (60%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (27%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym walsartanem w dawce 80 mg, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd 80 mg+12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanu w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg+12,5 mg (51%) w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (16,5/11,8 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (80 mg+12,5 mg) w porównaniu do placebo (1,2/4,1 mmHg), a także do hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) oraz walsartanu w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg)

na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg+12,5 mg (64%) w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazydem (41%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (12,4/7,5 mmHg) obserwowano 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 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie tętnicze <140/90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mmHg, lub ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg) 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 ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym walsartanem w dawce 160 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i w dawce 160 mg+12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w zmniejszeniu ciśnienia tętniczego między produktem złożonym w dawce 160 mg+25 mg a 160 mg+12,5 mg również uzyskała istotność statystyczną. Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (68%) i 160 mg+12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i w dawce 160 mg+25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu do placebo (1,9/4,1 mmHg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanu w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (81%) i 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 randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym walsartanem w dawce 320 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 320 mg+25 mg (15,4/10,4 mmHg), jak i w dawce 320 mg+12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Różnica w zmniejszeniu ciśnienia tętniczego między produktem złożonym w dawce 320 mg+25 mg a 320 mg+12,5 mg również uzyskała istotność statystyczną. Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg+25 mg (75%) i 320 mg+12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 320 mg+12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i w dawce 320 mg+25 mg

(24,7/16,6 mmHg) w porównaniu do placebo (7,0/5,9 mmHg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanu w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg+25 mg (85%) i w dawce 320 mg+12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i monoterapią: hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) oraz walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, stwierdzono 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 kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu było osłabione przez oszczędzające potas działanie walsartanu.

Nie jest obecnie znany korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z tych przyczyn.

Walsartan
Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT_1 może pobudzać niezablokowany receptor AT_2, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Nie wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej istotnej roli w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. Z tego względu wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennie mniejsza ($P<0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ($p<0,05$).

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

Nagłe odstawienie, walsartanu nie wiązało się z wystąpieniem nadciśnienia „z odbicia" lub innymi działaniami niepożądanymi.
Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie nerkowe albuminy. Badanie MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniało wpływ walsartanu (w dawkach od 80 do 160 mg/dobę) na nerkowe wydalanie albuminy (ang. urinary albumin excretion – UAE) w porównaniu z amlodypiną (w dawkach od 5 do 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), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się w grupie otrzymującej walsartan o 42% (p<0,001) (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) i 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. Ponadto badanie DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) oceniało skuteczność walsartanu w zmniejszeniu wartości UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze =150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio 102 µg/min; 20-700 µg/min) i prawidłową 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, odpowiednio, 160 mg, 320 mg i 640 mg na dobę. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejsza nerkowe wydalanie albuminy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach leczenia procentowa zmiana wartości UAE była znacząco zmniejszona w stosunku do wartości początkowych - o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95%CI: 22 do 47%) i o 44% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Wysnuto wniosek, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 walsartan w dawce od 160 mg do 320 mg powoduje klinicznie istotne zmniejszenie wartości UAE.

Hydrochlorotiazyd
Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na^+Cl^-, prawdopodobnie przez mechanizm 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, zaś działanie pośrednie jest działaniem moczopędnym i zmniejszającym objętość osocza. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu i zwiększenia wydalania potasu w moczu i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc, podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż obserwowane podczas monoterapii hydrochlorotiazydem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan + hydrochlorotiazyd
Dostępność układowa hydrochlorotiazydu zmniejsza się o około 30%, jeśli podawany jest razem z walsartanem. Jednoczesne podanie hydrochlorotiazydu nie wpływa znacząco na kinetykę walsartanu. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na skojarzone stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu, gdyż w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego, które było większe niż uzyskiwane po podaniu każdego ze składników osobno lub po podaniu placebo.

Walsartan

Wchłanianie
Po doustnym podaniu samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 do 4 godzin. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli lek po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Ponieważ zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne zmniejszenie działania leczniczego, walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym walsartanu po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie ulega rozległej dystrybucji do tkanek. Walsartan wiąże się silnie z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminą.

Metabolizm
Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż zaledwie 20% podanej dawki wykrywane jest w postaci metabolitów. W osoczu wykryto obecność hydroksymetabolitu w małych stężeniach (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest aktywny farmakologicznie.

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie
Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} wynosi około 2 godzin), a profil wchłaniania jest podobny zarówno dla zawiesiny, jak i tabletek. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 60-80%. Istnieją doniesienia, że jednoczesne spożywanie pokarmu zarówno zwiększa, jak i zmniejsza dostępność ogólnoustrojową hydrochlorotiazydu w porównaniu z podaniem na czczo. Skala tego działania i jego znaczenie kliniczne są niewielkie. Zwiększenie średniej wartości pola pod krzywą AUC przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawek w zakresie terapeutycznym. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie wpływa na jego właściwości farmakokinetyczne, a podawanie raz na dobę powoduje znikomą kumulację.

Dystrybucja
Kinetykę dystrybucji i eliminacji hydrochlorotiazydu określa w zasadzie funkcja dwuwykładnicza. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4do8 l/kg.
Hydrochlorotiazyd wiąże się w krążeniu z białkami surowicy (40-70%), głównie z albuminą. Ponadto hydrochlorotiazyd kumuluje się w erytrocytach w ilości około 1,8 raza większej niż w osoczu.

Eliminacja
Ponad 95% wchłoniętej dawki hydrochlorotiazydu wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu. Klirens nerkowy tworzą bierne przesączanie oraz czynne wydzielanie do kanalika nerkowego. Końcowy okres półtrwania wynosi od 6 do 15 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to jakiegokolwiek znaczenia klinicznego tej obserwacji.
Ograniczona ilość danych sugeruje zmniejszony klirens ustrojowy hydrochlorotiazydu u osób w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z klirensem kreatyniny od 30 do 70 ml/min, leczonych zalecaną dawką produktu Valsartan HCT-1 A Pharma, zmiana dawki nie jest konieczna.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Valsartan HCT-1 A Pharma u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i u pacjentów poddawanych dializie.

Walsartan jest w dużym stopniu związany z białkami osocza i nie może być usunięty metodą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można tą metodą usunąć.

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu tworzą bierne przesączanie oraz czynne wydzielanie do kanalika nerkowego. Ponieważ hydrochlorotiazyd jest wydalany niemal wyłącznie przez nerki, czynność nerek ma istotny wpływ na jego kinetykę (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) do umiarkowanych (n=5) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na walsartan była prawie dwukrotnie większa niż u osób zdrowych. Około 70% wchłoniętej dawki wydalane jest w żółci, zasadniczo w niezmienionej postaci. Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalną toksyczność podanego doustnie produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem oceniano w badaniach trwających do 6 miesięcy u szczurów i marmozet (małp szerokonosych). Nie stwierdzono żadnych działań, które wykluczałyby stosowanie produktu u ludzi w dawkach leczniczych.

W badaniach toksyczności przewlekłej przyczyną zmian obserwowanych po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, jest najprawdopodobniej walsartan. W badaniach tych narządem docelowym były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Podanie produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (30 mg/kg mc./dobę walsartanu + 9 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 mg/kg mc./dobę walsartanu + 3 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u marmozet) powodowało uszkodzenie nerek (nefropatia z naciekami bazofili w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia w osoczu mocznika i kreatyniny oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu), prawdopodobnie na skutek zmian hemodynamiki w nerkach.
Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi (ang. maximum recommended human dose - MRHD) dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m^2 pc. U marmozet dawki te były 0,3 i 1,2 raza większe od MRHD. Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.
Duże dawki produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (100 mg+31 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 30 mg+9 mg/kg mc./dobę u marmozet) zmniejszały parametry czerwonokrwinkowe (liczbę krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu). Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 3- i 12-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m^2 pc. U marmozet dawki te były 0,9 i 3,5 raza większe od MRHD. Odpowiada to dawce doustnej walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

U marmozet obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka po zastosowaniu produktu w dawce 30+9 mg/kg mc./dobę. Produkt złożony powodował również hiperplazję tętniczek aferentnych w nerkach (po zastosowaniu dawek 600+188 mg/kgmc./dobę u szczurów i 30+9 mg/kg mc./dobę u marmozet). Dawki podawane marmozetom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m^2 pc. U szczurów dawki te były 18 i 73 razy większe od MRHD. Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

Wydaje się, że opisane wyżej działania są skutkiem działania farmakologicznego dużych dawek walsartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występują również podczas stosowania inhibitorów

ACE. Wydaje się również, że opisane zjawiska nie mają znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach leczniczych u ludzi.

Nie badano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, gdyż nie ma dowodów na interakcję pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak w badaniach prowadzonych oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie wykazano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego.

U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (obliczenia zakładały dawkę doustną 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki uzyskano po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, 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 wykazano działania teratogennego, jednak obserwowano działanie toksyczne dla płodów związane z działaniem toksycznym dla matek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 8000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:
Jedno opakowanie zawiera 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17644

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

28.12.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO