

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan HCT Fair-Med, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Valsartan HCT Fair-Med, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:

każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

każda tabletki powlekana zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Valsartan HCT Fair-Med, 160 mg + 25 mg

Pomarańczowobrazowe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „L237” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 12,5 mg

Różowe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „L238” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 25 mg

Żółte, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „L239” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u osób dorosłych.

Valsartan HCT Fair-Med, produkt złożony o ustalonej dawce substancji czynnych jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med 160 mg + 25 mg lub 320 mg + 12,5 mg lub 320 mg + 25 mg to jedna tabletkę powlekana, raz na dobę.

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

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

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze ujawnia się w ciągu 2 tygodni.

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

Jeśli po 8 tygodniach stosowaniu produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg/25 mg nie uzyskano dostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego, należy rozważyć użycie dodatkowego lub alternatywnego leku przeciwnadciśnieniowego. (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Valsartan HCT Fair-Med można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy popić wodą.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) zmiana dawkowania nie jest wymagana. Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt leczniczy Valsartan HCT Fair-Med jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana zmiana dawki hydrochlorotiazydu. W związku z obecnością walsartanu produkt leczniczy Valsartan HCT Fair-Med jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub żółciową marskością wątroby lub cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med u dzieci poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne pochodne sulfonamidów lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby żółciowa i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Walsartan

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

Hydrochlorotiazyd

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

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

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek diuretyków, w rzadkich przypadkach, po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Valsartan HCT Fair-Med może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Valsartan HCT Fair-Med należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość wewnątrznaczyniową.

Pacjenci z ciężką, zastoinową niewydolnością serca lub innymi chorobami związanymi ze wzmożoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę wiązało się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ciężką niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena stanu zdrowia pacjentów z niewydolnością serca lub po zawale mięśnia sercowego zawsze powinna obejmować ocenę czynności nerek. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego leczenia walsartanem i hydrochlorotiazydem pacjentów z ciężką przewlekłą, niewydolnością serca. Dlatego też, nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu może powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

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

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

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

Przeszczep nerki

Dotychczas brak doświadczeń o bezpieczeństwie stosowania walsartanu/hydrochlorotiazydu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, bez cholestazy produkt leczniczy Valsartan HCT Fair-Med należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2). Leki tiazydowe należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującym uszkodzeniem wątroby, ponieważ niewielkie zmiany równowagi płynów i elektrolitów mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem zgłaszano obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości po podaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Valsartan HCT Fair-Med należy niezwłocznie odstawić u pacjentów, u których pojawił się obrzęk naczynioruchowy i nie należy u nich wznowiać podawania produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med (patrz punkt 4.8).

Układowy toczeń rumieniowaty

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

Inne zaburzenia metaboliczne

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

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

Nadwrażliwość na światło

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

Ciąża

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

Informacje ogólne

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

Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączenia

Stosowanie hydrochlorotiazydu, sulfonamidu, wiąże się z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączenia. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból gałki ocznej, zwykle pojawiający się w ciągu kilku godzin do tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączenia może prowadzić do całkowitej utraty wzroku.

Podstawowe leczenie obejmuje możliwie jak najszybsze odstawienie hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne. Czynniki ryzyka rozwinięcia się ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączenia mogą obejmować występujące wcześniej u pacjenta uczulenie na sulfonamid lub penicylinę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu, jak i hydrochlorotiazydu

Połączenia leków, które nie są zalecane

Lit

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

Połączenia leków, które wymagają szczególnej ostrożności

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest zmniejszenie odpowiedzi na aminy presyjne, ale nie wyklucza to ich zastosowania.

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

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

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Połączenia leków, które nie są zalecane

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

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

Transportery

Dane z badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 i transportera wypływu wątrobowego MRP2. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Podawanie równocześnie z

inhibitorami transportera wychwytu (np. ryfampiną, cyklosporyną) lub transporterem wypływu (np. ritonawirem) może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na walsartan. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia tymi lekami.

Brak interakcji

W badaniach dotyczących interakcji leków z walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z którąkolwiek z następujących substancji: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazidem, który jest jedną z substancji czynnych produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu

Połączenia leków, które wymagają szczególnej ostrożności

Leki, które mogą powodować zmniejszenie stężenia potasu

Działanie zmniejszające stężenie potasu powodowane przez hydrochlorotiazyd może być nasilone w przypadku jednoczesnego podawania leków diuretycznych nasilających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, leków o działaniu przeczyszczającym, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), amfoteracyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i pochodnych.

Jeśli leki te mają być stosowane jednocześnie z produktem złożonym: hydrochlorotiazyd+walsartan, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes:

W związku z ryzykiem hipokaliemii hydrochlorotiazyd należy podawać przy zachowaniu ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które mogą powodować *torsades de pointes*, w szczególności leków przeciwyaritmicznych klasy Ia i klasy III oraz leków przeciwpsychotycznych.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy

Działanie leków diuretycznych powodujące zmniejszenie stężenia sodu we krwi może być nasilone w przypadku jednoczesnego podawania takich leków, jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku długotrwałego podawania takich leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić działanie niepożądane w postaci hipokaliemii lub hipomagnezemia spowodowanej tiazydem, co zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca indukowanych glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać wzrost stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków diuretycznych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów z predyspozycją do hiperkalcemii (np. z nadczynnością

przyczyn, nowotworem złośliwym lub chorobami, w których pośredniczy witamina D) poprzez zwiększenie reabsorpcji kanalikowej wapnia.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

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

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

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

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

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

Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na perystaltykę przewodu pokarmowego

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność tiazydowych leków diuretycznych, najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i spowolnienia szybkości opróżniania żołądka. Jednocześnie przewiduje się, że leki prokinetyczne, takie jak cisapryd, mogą zmniejszać biodostępność tiazydowych leków diuretycznych.

Amantadyna

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

Żywice jonowymienne

Cholestyramina lub kolestipol wpływają na zmniejszenie wchłaniania tiazydowych leków diuretycznych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to osłabiać działanie tiazydowych leków diuretycznych. Jednak podawanie hydrochlorotiazydu na co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywic może potencjalnie minimalizować taką interakcję.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

Niedepolaryzujące leki zmiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają zwiotczające mięśnie szkieletowe działanie takich leków jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

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

Alkohol, leki znieczulające i uspokajające

Jednoczesne podawanie tiazydowych leków diuretycznych z substancjami, które również obniżają ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszanie działania współczulnego ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne), może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metyldopa

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

Środki kontrastowe z zawartością jodu

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może występować również dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i jeśli to konieczne, zastosować leczenie alternatywne.

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazynu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym tryestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazynu, stosowanie go w drugim i trzecim tryestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Valsartan HCT Fair-Med w czasie karmienia piersią nie jest zalecane. Wskazana jest zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych zgodnie z następującą definicją: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często Odwodnienie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko Zawroty głowy

Niezbyt często Parestezje

Nieznana Omdlenia

Zaburzenia oka

Niezbyt często Niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Szum w uszach

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często Niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często Kaszel

Nieznana Niekardiogeny obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko Biegunka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często Bóle mięśniowe

Bardzo rzadko Bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania

Niezbyt często Zmęczenie

Badania diagnostyczne

Nieznana Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększone stężenie azotu moczniowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem walsartanu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana Zmniejszone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

| | |
|---|--|
| Nieznana | Inne reakcje nadwrażliwości/ alergiczne, w tym choroba posurowicza |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Nieznana | Zwiększone stężenie potasu w surowicy, hiponatremia |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Niezbyt często | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| Zaburzenia naczyń | |
| Nieznane | Zapalenie naczyń |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Niezbyt często | Bóle brzucha |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Nieznana | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Nieznana | Obrzęk naczyniowy, wysypka, świąd |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Nieznana | Niewydolność nerek |

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Hydrochlorotiazyd przez wiele lat był powszechnie przepisywany, często w dawkach większych niż te stosowane w produkcie leczniczym Valsartan HCT Fair-Med. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi w monoterapii, w tym hydrochlorotiazylem, obserwowano następujące działania niepożądane:

| | |
|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Rzadko | Małopłytkowość, czasami z plamicą |
| Bardzo rzadko | Agranulocytoza, leukopenia, anemia hemolityczna, depresja szpiku kostnego |
| Nieznana | Niedokrwistość aplastyczna |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Bardzo rzadko | Reakcje nadwrażliwości |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Bardzo często | Hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów we krwi (głównie po podaniu większych dawek) |
| Często | Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia |
| Rzadko | Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i pogorszenie stanu metabolicznego w cukrzycy |
| Bardzo rzadko | Zasadowica hipochloremiczna |

| | |
|---|---|
| Zaburzenia psychiczne | |
| Rzadko | Depresja, zaburzenia snu |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Rzadko | Bóle głowy, zawroty głowy, parestezje |
| Zaburzenia oka | |
| Rzadko | Zaburzenia wzroku |
| Nieznana | Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania |
| Zaburzenia serca | |
| Rzadko | Zaburzenia rytmu serca |
| Zaburzenia naczyń | |
| Często | Niedociśnienie ortostatyczne |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Bardzo rzadko | Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Często | Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty |
| Rzadko | Zaparcia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, biegunka |
| Bardzo rzadko | Zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Rzadko | Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka |
| Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych | |
| Nieznana | Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Często | Pokrzywka i inne postacie wysypki |
| Rzadko | Nadwrażliwość na światło |
| Bardzo rzadko | Martwicze zapalenie naczyń i martwica toksyczno-rozplywna naskórka, reakcje przypominające toczeń rumieniowaty skóry, ponowne uczynnienie skórno tocznia rumieniowatego |
| Nieznana | Rumień wielopostaciowy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Nieznana | Gorączka, astenia |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Nieznana | Kurcze mięśni |

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Impotencja

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, z powodu przedawkowania hydrochlorotiazydu mogą pojawić się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia oraz zaburzenia elektrolitowe, którym towarzyszą zaburzenia rytmu serca i kurcze mięśni.

Leczenie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i diuretyki, walsartan w połączeniu z lekami moczopędnymi;
kod ATC: C09DA03.

Walsartan i hydrochlorotiazyd

Produkt leczniczy Valsartan HCT Fair-Med 160 mg/25 mg tabletki powlekane

W podwójnie ślepych, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem 12,5 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu połączenia walsartanu z hydrochlorotiazydem 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie krwi < 140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) na walsartan z hydrochlorotiazydem 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem 25 mg (25%).

W podwójnie ślepych, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem 160 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi zarówno po zastosowaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i walsartanem z hydrochlorotiazydem 160 + 12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), w porównaniu z walsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnice w

obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi między dawkami 160 mg + 25 mg i 160/12,5 mg również były istotne statystycznie. Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) na zastosowanie walsartanu/hydrochlorotiazydu 160 mg + 25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem 160 mg (49%).

W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, w schemacie czynnikowym, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po skojarzeniu walsartanu/hydrochlorotiazydu 160 +12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160 mg + 25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiednią monoterapią, tj. monoterapią hydrochlorotiazydem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i walsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, znacząco większy odsetek pacjentów zareagował (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem 160 mg + 25 mg (81%) i walsartanu z hydrochlorotiazydem 160 mg + 12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią hydrochlorotiazydem 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem 25 mg (54%) i walsartanem 160 mg (59%).

Produkt leczniczy Valsartan HCT Fair-Med 320 mg/1,5 mg i produkt leczniczy Valsartan HCT Fair-Med 320mg/25mg tabletki powlekane

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, u pacjentów, u których nie uzyskano dostatecznej kontroli po leczeniu walsartanem w dawce 320 mg, obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po podaniu w skojarzeniu zarówno walsartanu/hydrochlorotiazydu 320 mg + 25 mg (15,4/10,4 mmHg) jak i po podaniu w skojarzeniu walsartanu/hydrochlorotiazydu 320 mg + 12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej walsartan w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Różnica w zakresie obniżenia ciśnienia skurczowego krwi pomiędzy dawkami 320 mg + 25 mg i 320 mg + 12,5 mg również była istotna statystycznie. Ponadto, u znacząco większego odsetka pacjentów nastąpiła odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie ciśnienia o ≥ 10 mmHg) po podaniu walsartanu/hydrochlorotiazydu 320 mg + 25 mg (75%) i 320 mg + 12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym w schemacie czynnikowym porównującym różne połączenia dawek walsartanu/hydrochlorotiazydu w porównaniu do ich odpowiednich składników obserwowano znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po podaniu w skojarzeniu walsartanu/hydrochlorotiazydu 320 mg + 12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i 320 mg + 25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (7,0/5,9 mmHg) oraz w porównaniu do odpowiednich monoterapii tj. w porównaniu do pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) jak i

walsartan w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, u znacząco większego odsetka pacjentów nastąpiła odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe krwi < 90 mmHg lub obniżenie ciśnienia o ≥ 10 mmHg) po podaniu walsartanu/hydrochlorotiazydu 320 mg + 25 mg (85%) i 320 mg + 12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiednich monoterapii tj. hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydu 25 mg (66%) i walsartanu w dawce 320 mg (69%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu złożonego: walsartan z hydrochlorotiazydem wystąpiło zależne od dawek zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych, którym podawano 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu stężenia potasu było osłabione wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

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

Walsartan

Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (AngII). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który odpowiada za znane działanie angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować niezablokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.

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

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość akcji serca. U większości pacjentów, po podaniu pojedynczej dawki doustnej, działanie hipotensyjne następuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi ma miejsce w

ciągu 4-6 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny od zażycia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po każdej dawce osiągnane jest zwykle w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii. Połączenie z hydrochlorotiazylem znacznie nasila efekt hipotensyjny produktu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) po podaniu walsartanu (80-160 mg/dobę w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), normalnym lub wysokim ciśnieniem tętniczym i z zachowaną czynnością nerek (kreatynina we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1%) po podaniu walsartanu i w przybliżeniu o 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9%) po podaniu amlodypiny, mimo podobnego stopnia redukcji ciśnienia w obu grupach. W kolejnym badaniu dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zmniejszaniu UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze krwi =150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów przydzielano do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę) podawanych przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu dla zredukowania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiła znamienna redukcja UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych przy dawce walsartanu 160 mg (95% przedział ufności: 22 do 47%) i o 44% przy dawce walsartanu 320 mg (przedział ufności 95%: 31 do 54%). Wykazano, że 160-320 mg walsartanu spowodowało klinicznie znamienne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczymi i cukrzycą typu 2.

Hydrochlorotiazyd

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan i hydrochlorotiazyd

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

Walsartan

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniego AUC jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie terapeutycznym. Obecność pokarmu nie ma lub ma niewielkie znaczenie kliniczne na wchłanianie hydrochlorotiazydu. Bezwzględna biodostępność hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji to 4-8 l/kg. Krążący hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd gromadzi się również w erytrocytach, w stężeniu około trzykrotnie większym niż w osoczu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest wydalany z osocza z okresem półtrwania wynoszącym od 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Po podaniu wielokrotnym nie obserwowano zmiany kinetyki hydrochlorotiazydu, a kumulacja jest minimalna w przypadku codziennego podawania. Ponad 95% wchłanianej dawki hydrochlorotiazydu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy składa się z biernej filtracji i aktywnego wydzielenia do kanalików nerkowych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco większe układowe narażenie na walsartan niż u badanych w młodszym wieku; jednak nie wykazano, by było to istotne klinicznie.

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zalecanych dawek produktu złożonego: walsartanu i hydrochlorotiazydu u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-70 ml/min zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego o ustalonych dawkach walsartanu i hydrochlorotiazydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i pacjentów dializowanych. Walsartan silnie wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można usunąć tą drogą.

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu składa się z biernej filtracji i aktywnego wydzielenia do kanalików nerkowych. Jak można się spodziewać w odniesieniu do związku, który jest wydalany prawie wyłącznie przez nerki, czynność nerek ma znaczący wpływ na kinetykę hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

W przypadku zaburzenia czynności nerek średnie szczytowe stężenia w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone, a szybkość wydalania z moczem ulega ograniczeniu. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n = 6) lub umiarkowanymi (n = 5) zaburzeniami czynności wątroby, narażenie na walsartan było około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zmiany wywołane przez takie połączenie w badaniach toksyczności przewlekłej najprawdopodobniej spowodowane były przez walsartan. Narządem docelowym w badaniach toksykologicznych były nerki, na które wpływ był bardziej zaznaczony u małp szerokonosych niż u szczurów. Połączenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią, zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, kreatyniny w osoczu i potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i elektrolitów w moczu przy dawce 30 mg/kg/dobę walsartanu + 9 mg/kg/dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 + 3 mg/kg/dobę u małp szerokonosych), prawdopodobnie związane były ze zmienioną hemodynamiką nerkową. U szczurów dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,3 i 1,2-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

Duże dawki walsartanu w połączeniu z hydrochlorotiazydem powodowały zmiany wskaźników morfologii krwi (spadek erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu, przy dawce 100 + 31 mg/kg/dobę u szczurów i 30 + 9 mg/kg/dobę u małp szerokonosych). U szczurów dawki te odpowiadają odpowiednio 3,0 i 12-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu wyrażonej w mg/m². U małp szerokonosych dawki te odpowiadają odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) walsartanu i hydrochlorotiazydu

wyrażonej w mg/m² (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę walsartanu w połączeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu i masę ciała pacjenta 60 kg).

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Valsartan HCT Fair-Med, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Brown 03B86585 zawierający:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Pink 03B34239 zawierający:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Valsartan HCT Fair-Med, 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Yellow 03B82316 zawierający:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające

160 mg + 25 mg:

14, 28, 30, 56, 98, 280 tabletek powlekanych w opakowaniu

320 mg +12,5 mg, 320 mg +25 mg:

7, 14, 28, 56, 98, 280 tabletek powlekanych w opakowaniu

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13, 22765 Hamburg
Niemcy

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO