

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AuroValsart HCT, 80 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
AuroValsart HCT, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
AuroValsart HCT, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane
AuroValsart HCT, 320 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AuroValsart HCT, 80 mg + 12,5 mg

Każda tabletka zawiera 80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu jako substancje czynne.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

AuroValsart HCT, 160 mg + 12,5 mg

Każda tabletka zawiera 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu jako substancje czynne.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

AuroValsart HCT, 160 mg + 25 mg

Każda tabletka zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu jako substancje czynne.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

AuroValsart HCT, 320 mg + 12,5 mg

Każda tabletka zawiera 320 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu jako substancje czynne.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 240 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

AuroValsart HCT, 80 mg + 12,5 mg

Jasnopomarańczowe, owalne, o skośnych krawędziach, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „61” na drugiej stronie, o rozmiarze 13 mm x 6,5 mm.

AuroValsart HCT, 160 mg + 12,5 mg

Ciennoczerwone, owalne, o skośnych krawędziach, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „62” na drugiej stronie. Rozmiary wynoszą 17,5 mm x 8,7 mm.

AuroValsart HCT, 160 mg + 25 mg

Brązowo pomarańczowe, owalne, o skośnych krawędziach, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „63” na drugiej stronie. Rozmiary wynoszą 17,5 mm x 8,7 mm.

AuroValsart HCT, 320 mg + 12,5 mg

Różowe, owalne, o skośnych krawędziach, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „I” na jednej stronie i „64” na drugiej stronie. Rozmiary wynoszą 22 mm x 9,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony AuroValsart HCT o ustalonej dawce jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego AuroValsart HCT to jedna tabletka powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W każdym przypadku, przy dostosowaniu/zwiększaniu dawki poszczególnych składników należy uwzględniać ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym o ustalonej dawce u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej dobrana dla każdego składnika indywidualnie (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie produktem leczniczym AuroValsart HCT, a jeśli ciśnienia krwi nie udaje się wyrównać, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników, do uzyskania dawki maksymalnej 320 mg + 25 mg produktu leczniczego AuroValsart HCT.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalny efekt jest obserwowany w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę przy dostosowaniu dawki.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 30 ml/min). Ze względu na składnik produktu, hydrochlorotiazyd, produkt leczniczy AuroValsart HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby przebiegającym bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki hydrochlorotiazydu. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu AuroValsart HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego AuroValsart HCT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

AuroValsart HCT może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być podawany wraz z wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne leki będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i hiperurykemia z objawami.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego AuroValsart HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

Produkt leczniczy nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy odpowiednio kontrolować stężenie potasu.

Hydrochlorotiazyd

Opisywano przypadki hipokaliemii podczas stosowania tiazydowych moczopędnych produktów leczniczych, w tym hydrochlorotiazydu. Zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Leczenie diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazydem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydowe moczopędne produkty lecznicze zmniejszają wydalanie wapnia, co może być przyczyną hiperkalcemii.

U wszystkich pacjentów przyjmujących leki moczopędne należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy w odpowiednich odstępach czasu.

Pacjenci z niedoborem sodu lub odwodnieni

Pacjenci otrzymujący diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, powinni być obserwowani pod kątem objawów świadczących o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej.

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem leczniczym AuroValsart HCT u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek moczopędnych produktów leczniczych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym AuroValsart HCT należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi ze stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i/lub zgonem. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub pacjentów po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego AuroValsart HCT u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone. Dlatego nie można wykluczyć, że również stosowanie produktu leczniczego AuroValsart HCT może być związane z zaburzeniami czynności nerek z uwagi na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nie należy stosować produktu leczniczego AuroValsart HCT u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu leczniczego AuroValsart HCT nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, bądź zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, ponieważ u tych pacjentów może być podwyższone stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego AuroValsart HCT 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 ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności korygowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących produkt leczniczy AuroValsart HCT zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Przeszczepienie nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy AuroValsart HCT należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy ostrożnie przyjmować leki, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, [w tym walsartanem] notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Toczeń rumieniowaty układowy

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

Inne zaburzenia metaboliczne

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy krwi. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać dostosowania dawki insuliny lub doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające podwyższenie stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań oceniających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie diuretyków tiazydowych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu diuretyków tiazydowych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii moczopędnym produktem leczniczym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor antagonists – AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ogólne

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

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

Stosowanie hydrochlorotiazydu, sulfonamidu, było związane z reakcją idiosynkrazji, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują ostry początek zmniejszonej ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin do tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku.

Leczenie początkowe polega na jak najszybszym przerwaniu leczenia hydrochlorotiazydem. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć inne leczenie lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Istnieją dowody, iż równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu powodowało wzrost ryzyka wystąpienia niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zmian w czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) poprzez równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu jest dlatego niewskazane (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Jeśli terapia poprzez zastosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) jest rozważana jako bezwzględnie konieczna, powinna ona odbywać się jedynie pod nadzorem specjalisty z uwzględnieniem częstego monitorowania funkcji nerek, poziomu elektrolitów oraz ciśnienia krwi.

Równoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II nie powinno być stosowane u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Nieczerniakowy rak skóry

Zwiększone ryzyko powstania nieczerniakowego raka skóry (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC) [raka podstawnokomórkowego (ang. basal cell carcinoma, BCC) i raka płaskonabłonkowego (ang. squamous cell carcinoma, SCC)] ze wzrastającą skumulowaną dawką hydrochlorotiazydu (HCTZ) obserwowano w dwóch badaniach epidemiologicznych na podstawie duńskiego National Cancer Registry. Działanie HCTZ polegające na zwiększeniu czułości na światło mogłyby działać jako możliwy mechanizm dla NMSC.

Pacjenci przyjmujący HCTZ powinni zostać poinformowani o ryzyku NMSC i powinni regularnie sprawdzać skórę pod kątem nowych zmian i niezwłocznie zgłaszać wszelkie podejrzane zmiany skórne. Należy stosować środki zmniejszające ryzyko zachorowania na raka skóry, takie jak ograniczona ekspozycja na światło słoneczne i promienie UV, a w przypadku ekspozycji należy poinformować pacjentów o odpowiedniej ochronie. Podejrzane zmiany skórne powinny być niezwłocznie badane, w tym badania histologiczne po biopsji. Konieczne może być ponowne rozważenie zastosowania HCTZ u pacjentów, którzy poprzednio doświadczyli NMSC (patrz także punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

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

Substancje pomocnicze:

Laktoza:

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II oraz tiazydami, w tym z hydrochlorotiazylem. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, stosowanie produktu leczniczego AuroValsart HCT może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Walsartan z hydrochlorotiazylem może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metyldopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanału wapniowego oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego dopaminy).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

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

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

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazylu, gdy te substancje czynne podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego AuroValsart HCT i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego względu zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RA) za pomocą AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Równoczesne stosowanie nie jest zalecane

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

Jeśli zostanie stwierdzona konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Białka transportujące

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

Brak interakcji

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, glikokortykosteroidów, środków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych może zwiększać działanie hipokaliemiczne hydrochlorotiazydu.

W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków ze skojarzeniem walsartanu i hydrochlorotiazydu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes

Hydrochlorotiazyd należy podawać ostrożnie z produktami leczniczymi, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes, w szczególności z lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia i klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi, z powodu ryzyka wystąpienia hipokaliemii.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwpadaczkowych, itp. może nasilać hiponatremiczne działanie leków moczopędnych. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez diuretyki tiazydowe jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

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

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (doustne i insulina)

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

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

Beta-adrenolityki oraz diazoksyd

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, z beta-adrenolitycznymi produktami leczniczymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu zwiększające stężenie glukozy.

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

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego względu może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Antycholinergiczne produkty lecznicze i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę układu pokarmowego

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

Amantadyna

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

Żywiec jonowymienne

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

Cytotoksyczne produkty lecznicze

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

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

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

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

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

Metylodopa

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

Środki kontrastowe z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym moczopędnymi produktami leczniczymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów leczniczych zawierających jod. Przed podaniem tych środków kontrastowych pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z badań epidemiologicznych z grupą kontrolną dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono,

że ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika w małych ilościach do mleka kobiet karmiących. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego AuroValsart HCT w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Preferuje się alternatywne produkty lecznicze o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego AuroValsart HCT na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i laboratoryjnych występujące częściej po walsartanie z hydrochlorotiazydem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas stosowania walsartanu z hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane

związane z każdym ze składników podanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

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

Tabela I. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem z hydrochlorotiazydem

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często	Odwodnienie
----------------	-------------

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezje
Nieznana	Omdlenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często	Nieostre 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 mięśni
Bardzo rzadko	Bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana	Zaburzona czynność nerek
----------	--------------------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
----------------	-------------------

Badania diagnostyczne

Nieznana	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu moczowego we krwi, neutropenia
----------	---

Dodatkowa informacja o poszczególnych składnikach leku

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, małopłytkowość
----------	---

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, w tym choroba posurowicza
----------	---

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
----------	--

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
----------------	--

Zaburzenia naczyń

Nieznana	Zapalenie naczyń
----------	------------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często	Ból brzucha
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
----------	--

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazylem

Hydrochlorotiazyl jest produktem leczniczym często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż podawane w produkcie leczniczym AuroValsart HCT. U pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi, w tym hydrochlorotiazylem, w monoterapii, zgłaszano następujące działania niepożądane:

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

Nieznana:	Nieczerniakowy rak skóry (rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy)
-----------	--

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko	Małopłytkowość, niekiedy z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego

Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (zwłaszcza podczas stosowania większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta, wysięk naczyniówkowy
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Uczulenie na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, skórne reakcje toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy

Nieznana Goraczka, osłabienie

Nieznana Kurcze mięśni

Często

Nieczerniakowy rak skóry: w oparciu o dane dostępne z badań epidemiologicznych, zaobserwowano kumulacyjny, zależny od dawki związek pomiędzy HCTZ i NMSC (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, na skutek przedawkowania hydrochlorotiazydu mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe związane z zaburzeniami rytmu serca i skurczami mięśni.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy nie jest możliwe z uwagi na silne wiązanie z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd może być usuwany tą drogą.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po

podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (14,9/11,3 mm Hg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mm Hg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (60%), w porównaniu z samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i samym hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (27%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 80 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (9,8/8,2 mmHg), w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto, u znacznie większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (51%), w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, ze schematem oceny czynnikowej, w którym porównano leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i zarówno hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), jak i walsartanem w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 12,5 mg (64%), w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazydem (41%).

160 mg + 12,5 mg oraz 160 mg + 25 mg

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/7,5 mm Hg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mm Hg). Ponadto u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mm Hg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mm Hg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (14,6/11,9 mm Hg), jak i leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (12,4/10,4 mm Hg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mm Hg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 160 mg + 25 mg a 160 mg + 12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu 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 badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo ze schematem oceny czynnikowej, z porównaniem leczenia skojarzonego różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (17,8/13,5 mm Hg) i 160 mg + 25 mg (22,5/15,3 mm Hg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mm Hg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mm Hg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mm Hg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg + 12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

320 mg + 12,5 mg

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 25 mg (15,4/10,4 mm Hg), jak i leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 12,5 mg (13,6/9,7 mm Hg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mm Hg). Różnica w obniżeniu skurczowego ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 320 mg + 25 mg a 320 mg + 12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu 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 badaniu z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, ze schematem oceny czynnikowej, z porównaniem leczenia skojarzonego różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem, z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 12,5 mg (21,7/15,0 mm Hg) i 320 mg + 25 mg (24,7/16,6 mm Hg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mm Hg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mm Hg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mm Hg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mm Hg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg lub obniżenie o ≥ 10 mm Hg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 25 mg (85%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem 320 mg + 12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W badaniach klinicznych, w których podawano walsartan z hydrochlorotiazydem, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów otrzymujących 25 mg hydrochlorotiazydu niż u pacjentów leczonych 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanu z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszaniu stężenia potasu było osłabione pod wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność lub śmiertelność z powodu chorób układu krążenia nie jest obecnie znany.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu krążenia.

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora dla angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme – ACE; znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilenia działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennejnie mniejsza ($P < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących diuretyki tiazydowe w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE, skarżyło się na występowanie kaszlu ($P < 0,05$).

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4–6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po przyjęciu dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiągane w ciągu 2–4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (ang. urinary albumin excretion – UAE) podczas leczenia walsartanem (80–160 mg na dobę) w porównaniu z amlodypiną (5–10 mg na dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi < 120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ($p < 0,001$) o 42% ($-24,2$ µg/min; 95% przedział ufności: $-40,4$ do $-19,1$) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% ($-1,7$ µg/min; 95% przedział ufności: $-5,6$ do $14,9$) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach. W badaniu DROP (ang. Diovan Reduction of Proteinuria) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi = $150/88$ mm Hg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20 – 700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg na dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego przy leczeniu walsartanem w dawce 160

mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% przy leczeniu walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160–320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

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

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Hydrochlorotiazyd

Diuretyki tiazydowe działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania diuretyków tiazydowych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻, prawdopodobnie poprzez mechanizm konkurencji o miejsca Cl⁻, wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów; działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a działanie pośrednie to działanie moczopędne, zmniejszające objętość osocza a w rezultacie zwiększające aktywność reninową osocza, zwiększające wydzielanie aldosteronu, zwiększające utratę potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc w czasie jednoczesnego podawania walsartanu, zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazydem.

Nieczerniakowy rak skóry

Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych zaobserwowano zależne od dawki powiązanie między HCTZ i NMSC. Jedno badanie obejmowało populację obejmującą 71 533 przypadków BCC i 8 629 przypadków SCC, oraz odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osób do próby kontrolnej. Wysokie użycie HCTZ (≥50 000 mg łącznie) było związane ze skorygowanym OR 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Dla obu BCC i SCC zaobserwowano wyraźną zależność kumulacyjnej odpowiedzi na dawkę. W innym badaniu wykazano możliwy związek między rakiem wargi (SCC) a ekspozycją na HCTZ: 633 przypadków raka warg porównywano z 63 067 osobami będącymi w grupie kontrolnej, stosując strategię próbkowania opartą na ryzyku. Skumulowaną

zależność dawka-odpowiedź wykazano dla skorygowanego OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) wzrastającego do OR 3,9 (3,0-4,9) przy zastosowaniu wysokiej dawki (~ 25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) oraz dla dawki najwyższej (~ 100 000 mg) (patrz także punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan i hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazydu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Właściwości farmakokinetyczne walsartanu nie ulegają znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazydu. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem, ponieważ w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe leczenia skojarzonego, większe niż po zastosowaniu każdego ze składników w monoterapii lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2–4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve – AUC) walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola powierzchni pod krzywą [AUC] walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Eliminacja

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} około 2 godz.) i jest podobne dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Zwiększenie średniej powierzchni pola pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, o ile istnieje, ma niewielkie znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu wynosi 70% po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4–8 l/kg.

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

Eliminacja

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję układową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne. Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazidu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami w młodym wieku.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) mieszczącym się w zakresie 30-70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ((GFR < 30 ml/min) oraz u pacjentów dializowanych. Walsartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza i nie można go usunąć za pomocą dializy, natomiast hydrochlorotiazyd może być usunięty z organizmu podczas dializy.

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

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniach właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na walsartan była niemal dwukrotnie większa w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroba wątroby nie ma znamionnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem była oceniana u szczurów i marmozet w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie odkryto żadnych danych wykluczających stosowanie terapeutycznych dawek u ludzi.

Zmiany wywołane stosowaniem produktu złożonego w badaniach toksyczności przewlekłej są najprawdopodobniej spowodowane przez walsartan wchodzący w skład produktu leczniczego. Narządem docelowym, w którym objawiała się toksyczność, były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (nefropatii i nacieków bazofilowych w kanalikach nerkowych, zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwiększenia objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu od dawki 30 mg/kg mc. na dobę walsartanu w skojarzeniu z 9 mg/kg mc. na dobę hydrochlorotiazydu u szczurów oraz 10 + 3 mg/kg mc. na dobę u marmozet), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Duże dawki walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszały parametry czerwonekrwinkowe (liczbę erytrocytów, stężenie hemoglobiny, hematokryt, od dawki 100 + 31 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 30 + 9 mg/kg mc. na dobę u marmozet). Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3,0 i 12-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc. na dobę). Połączenie walsartanu z hydrochlorotiazydem prowadziło również w nerkach do przerostu tętniczek doprowadzających (w dawce 600 + 188 mg/kg mc. na dobę u szczurów i od 30 + 9 mg/kg mc. na dobę u marmozet). Dawki te stosowane u marmozet stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotnych maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg na dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg na dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzaniem komórek wytwarzających reninę) i występuje również po podaniu inhibitorów ACE. Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia dla zastosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem nie było badane pod kątem ewentualnego działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwoma substancjami. Jednakże badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie wykazały żadnych dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc. na dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otworu kanału słuchowego) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc. na dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z

hydrochlorotiazylem u szczurów i królików nie stwierdzono dowodów na teratogenne działanie leku, obserwowano jednak działanie toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon (Typ B)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hypromeloza (5 cP)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka:

80 mg + 12,5 mg oraz 160 mg + 12,5 mg

Hypromeloza (6 cP)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

160 mg + 25 mg:

Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

320 mg + 12,5 mg:

Hypromeloza (6 cP)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol (4000)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy AuroValsart HCT dostępny jest w blisterach z folii PVC/Aclar/Aluminium, zapakowanych w tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań: 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

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

80 mg + 12,5 mg – 23887
160 mg + 12,5 mg – 23888
160 mg + 25 mg – 23889
320 mg + 12,5 mg – 23890

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-03-31

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2025-01-22