

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsartan HCT Mylan, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Valsartan HCT Mylan, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Valsartan HCT Mylan, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 103,900 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Valsartan HCT Mylan, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 103,900 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Valsartan HCT Mylan, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Czerwonawa, owalna, dwuwypukła tabletkę powlekana (o wymiarach 16,1 x 7,6 mm) z wytłoczonym napisem „VH2” po jednej stronie i „M” po drugiej stronie.

Valsartan HCT Mylan, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Brązowa, owalna, dwuwypukła tabletkę powlekana (o wymiarach 16,1 x 7,6 mm) z wytłoczonym napisem „VH3” po jednej stronie i „M” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony Valsartan HCT Mylan jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazynem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Valsartan HCT Mylan to jedna tabletka powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych, w każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników leku złożonego, stosując kolejną, większą dawkę.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazidem można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej określona dla każdego składnika indywidualnie.

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

Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalne działanie jest obserwowane w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów potrzebne jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki.

Sposób podawania

Valsartan HCT Mylan może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy połykać popijając wodą.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR ≥ 30 ml/min). Ze względu na składnik produktu, hydrochlorotiazyd, Valsartan HCT Mylan 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 do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności dostosowania dawki hydrochlorotiazylu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu Valsartan HCT Mylan jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub marskością żółciową wątroby i zastojem żółci (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Z powodu braku danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu Valsartan HCT Mylan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne leki będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsartan HCT Mylan z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Hydrochlorotiazyd

Opisywano przypadki hipokaliemii podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazyd. Zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, 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 leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia, co może być przyczyną hiperkalcemii.

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Należy obserwować pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, ponieważ mogą wystąpić objawy świadczące o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej.

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

Pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi z aktywacją 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 konwertazy

angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadko występujących przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu Valsartan HCT Mylan u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone.

Dlatego nie można wykluczyć, że również stosowanie produktu Valsartan HCT Mylan może być związane z zaburzeniami czynności nerek z uwagi na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nie należy stosować produktu Valsartan HCT Mylan u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Valsartan HCT Mylan nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania 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 krwionośne, 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 zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących Valsartan HCT Mylan zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Stan po przeszczepieniu nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych walsartanem obserwowano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił w przeszłości, podczas stosowania innych leków, w tym inhibitorów ACE. Należy natychmiast przerwać stosowanie

Valsartan HCT Mylan u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy. Nie należy ponownie podawać produktu Valsartan HCT Mylan (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy

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

Inne zaburzenia metaboliczne

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

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, mimo braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań oceniających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych 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 lekiem moczopędnym, 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 (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować 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, u których wcześniej wystąpiły reakcje nadwrażliwości na innych antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i astmą.

Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, ma związek z reakcją idiosynkrazji, w wyniku której dochodzi do ostrej przemijającej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka i zwykle występują w ciągu kilku godzin do tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Głównym sposobem leczenia jest zaprzestanie stosowania hydrochlorotiazydu, tak szybko jak to możliwe. Jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane należy rozważyć odpowiednie leczenie zachowawcze lub chirurgiczne. Do czynników ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania należy alergia na sulfoanmidy lub penicylinę w wywiadzie.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsartan HCT Mylan z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Valsartan HCT Mylan zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Ponieważ klirens nerkowy litu jest zmniejszony przez stosowanie tiazydów, ryzyko toksyczności litu przypuszczalnie może być dodatkowo zwiększone podczas stosowania produktu leczniczego Valsartan HCT Mylan. Jeśli leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Valsartan HCT Mylan może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia, bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne. Kliniczne znaczenie tego działania nie pewne i nie jest wystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce $> 3 \text{ g/dobę}$ i niewybiórcze NLPZ

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy leki te podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu Valsartan HCT Mylan 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

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).

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

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

Jeśli konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Transportery

Wyniki badań in vitro wskazują, że walsartan jest substratem transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz transportera MRP2 wyrzutu wątrobowego. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (np. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera wyrzutu (np. rytonawir) może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na walsartan. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia skojarzonego leczenia takimi lekami.

Brak interakcji

W badaniach interakcji lekowych 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 hydrochlorotiazylem, będącym składnikiem produktu Valsartan HCT Mylan (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu

Wymagana ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Leki mające wpływ na stężenie potasu w osoczu

Hipokaliemiczne działanie hydrochlorotiazylu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych zwiększających wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidów, leków przeczyszczających, ACTH, amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G, kwasu salicylowego i jego pochodnych.

W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków w razem z produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes

- Leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- Niektóre leki przeciwpowietotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- Inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina podawana dożylnie)

Z powodu ryzyka hipokaliemii należy zachować ostrożność podczas podawania hydrochlorotiazydu z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, zwłaszcza z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia i klasy III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Produkty lecznicze mające wpływ na stężenie sodu w osoczu

Działanie hiponatremiczne diuretyków może być nasilone podczas jednoczesnego podawania leków, takich jak leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe, itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania tych leków.

Glikozydy naparstnicy

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

Sole wapnia i witamina D

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych z solami wapnia może powodować hiperkalcemię u pacjentów predysponowanych do jej wystąpienia (np. z nadczynnością przytarczyc, z nowotworem złośliwym lub stanami zależnymi od witaminy D), poprzez zwiększenie kanalikowej reabsorpcji wapnia.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Tiazydy mogą wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

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

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu zwiększające stężenie glukozy.

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

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

Leki przeciwocholinergiczne (np. atropina, biperyden) i inne leki mające wpływ na motorykę żołądka

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwocholinergicznych, najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Przeciwnie, w przypadku stosowania leków pobudzających perystaltykę, takich jak cyzapryd, dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może ulec zmniejszeniu.

Amantadyna

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

Żywice jonowymiennie

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Może to doprowadzić do subterapeutycznego działania diuretyków tiazydowych. Jednakże, oddzielenie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywic, polegające na podaniu

hydrochlorotiazyd co najmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywic może potencjalnie zminimalizować wzajemne oddziaływanie.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

Cyklosporyna

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

Alkohol, barbiturany i leki narkotyczne

Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych z substancjami, które również mają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności części współczulnej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednio rozszerzenie naczyń krwionośnych) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Metylodopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących jednocześnie metylo dopę i hydrochlorotiazyd.

Karbamazepina

U pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd jednocześnie z karbamazepiną może wystąpić hiponatremia. Pacjentów tych należy zatem poinformować o możliwości wystąpienia hiponatremii, a ich stan powinien być odpowiednio monitorowany.

Środki kontrastujące z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed ich podaniem pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Walsartan

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

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 danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować 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 narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na

ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

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

Noworodki, których matki stosowały AIIRA, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia 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. Ze względu na 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 małopłytkowość.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących. Dlatego nie zleca się stosowania produktu Valsartan HCT Mylan w okresie karmienia piersią. Należy stosować alternatywne leki 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 Valsartan HCT Mylan 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 do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i 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 występowania, poczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem i hydrochlorotiazydem

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie			
Zaburzenia		Parestezja		Zawroty	Omdlenie

układu nerwowego				głowy	
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie			
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum uszny			
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel			Niekardiogeny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit				Biegunka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni		Ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia			
Badania diagnostyczne					Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach leku

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem

	Często	Niezbyt	Rzadko	Bardzo	Nie znana
--	--------	---------	--------	--------	-----------

		często		rzadko	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego					Inne reakcje nadwrażliwości/reakcje alergiczne, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			
Zaburzenia naczyniowe					Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pęcherzowe zapalenie skóry, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazydem

Hydrochlorotiazyd jest lekiem często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż podawane w produkcie Valsartan HCT Mylan. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, w monoterapii, zgłaszano następujące działania niepożądane:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Małopłytkowość, niekiedy z plamicą	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego	Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów we krwi (głównie podczas stosowania większych dawek)	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia		Hiperkalcemia, hiperglikemia, glikozuria i pogorszenie stanu metabolicznego w cukrzycy	Zasadowica hipochlorkowa	
Zaburzenia psychiczne				Depresja, zaburzenia snu		
Zaburzenia układu nerwowego				Ból głowy, zawroty głowy, parestezja		
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia		Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia serca				Zaburzenia rytmu serca		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie i obrzęk płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit		Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty		Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym, biegunka	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych moczowych				Cholestaza wewnątrzwątrobową lub żółtaczka		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka i inne postacie wysypki		Uczulenie na światło	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórno-ego, uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórno-ego	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						Gorączka, osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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 kurczami mięśni.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz nasilenia objawów. Najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, a następnie szybko uzupełnić sole i płyny.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy nie jest możliwe, z powodu silnego wiązania z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd może być usuwany tą metodą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki;

Kod ATC: C09D A03

Walsartan i hydrochlorotiazyd

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, 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 i hydrochlorotiazylem w dawce 160+12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160+12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (25%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, 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 i hydrochlorotiazylem w dawce 160+25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem w dawce 160+12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 160+25 mg i 160+12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. 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 hydrochlorotiazylem w dawce 160+25 mg (68%) i 160+12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem w dawce 160+12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160+25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 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 hydrochlorotiazylem

w dawce 160+25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160+12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym podawano walsartan z hydrochlorotiazylem obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów otrzymujących 25 mg hydrochlorotiazylu niż u pacjentów leczonych 12,5 mg hydrochlorotiazylu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazylem, działanie hydrochlorotiazylu polegające na zmniejszaniu stężenia potasu było osłabione pod wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu stosowanego jednocześnie z hydrochlorotiazylem na zachorowalność lub śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest obecnie znany.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

Walsartan

Mechanizm działania

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie 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.

Działanie farmakodynamiczne

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (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 nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ($P < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, u 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne wystąpił kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego, bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiągnięte w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia.

Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

Nagle 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 (UAE) podczas leczenia walsartanem (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), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym 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 mmHg) 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 grup stosujących jedną z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu zmniejszającej UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znamienne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do wartości początkowych podczas leczenia walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% podczas leczenia 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 (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano 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

Mechanizm działania

Tiazydowe leki moczopędne 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 tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na^+Cl^- , prawdopodobnie w drodze 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 wydalanie potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazydem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan i hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazydu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazydu. Wspomniana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu jednocześnie z hydrochlorotiazydem, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych 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 (AUC) dla 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 dystrybucji walsartanu do wielu tkanek. 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) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Eliminacja

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). 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/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazynu po podaniu dawki doustnej następuje szybko (t_{max} około 2 h). Zwiększenie średniego AUC jest liniowe i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazynu ma niewielkie znaczenie kliniczne, jeśli w ogóle. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazynu 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 stężenia w osoczu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza z okresem półtrwania średnio od 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Nie ma zmian w kinetyce hydrochlorotiazynu podczas podawania wielokrotnego, a podczas podawania raz na dobę kumulacja jest minimalna. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Klirens nerkowy polega na biernym przesączaniu i czynnym wydalaniu do kanalików nerkowych.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U niektórych osób w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu Valsartan HCT Mylan nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów ze współczynnikami przesączania kłębuszkowego (GFR) wynoszącym 30–70 ml/min.

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

W przypadku zaburzenia czynności nerek, średnie maksymalne stężenie w osoczu i AUC hydrochlorotiazydu zwiększa się, a wydalanie w moczu zmniejsza. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek obserwowano 3-krotne zwiększenie AUC. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek obserwowano 8-krotne zwiększenie AUC. Hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu polega na biernym przesączaniu i czynnym wydalaniu do kanalików nerkowych. Zgodnie z oczekiwaniami wobec związku, który jest usuwany niemal wyłącznie przez nerki, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki z udziałem pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, narażenie na walsartan było niemal dwukrotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroba wątroby nie ma znamiennego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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. 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./dobę walsartanu w skojarzeniu z 9 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u szczurów oraz 10 + 3 mg/kg mc./dobę u marmozet), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5 krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2 – krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta o mc. 60 kg).

Duże dawki walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszały parametry czerwonych krwinek (liczbę erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, od dawki 100 + 31 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 30 + 9 mg/kg mc./dobę u marmozet). Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3,0 i 12-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m²

pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta o mc. 60 kg).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc./dobę). Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem prowadziło również do rozrostu tętniczek doprowadzających w nerkach (podczas stosowania dawki 600 + 188 mg/kg mc./dobę u szczurów i od 30 + 9 mg/kg mc./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-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta o mc. 60 kg).

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

Nie badano jednoczesnego podawania walsartanu z hydrochlorotiazydem pod względem ewentualnego działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, nie wykazując dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dla matki dawki walsartanu (600 mg/kg mc./dobę) podawane w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./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 w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazydem 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:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian /Sodu laurylosiarczan
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Powidon (K 30)
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

160 mg + 12,5 mg: makrogol 400, żelaza tlenek czerwony (E 172)

160 mg + 25 mg: makrogol 8000, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172) i żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

Blister: 3 lata

Butelka: 3 lata bez otwierania. Zużyć w ciągu 100 dni od otwarcia. Po otwarciu przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z nakrętką z PP zawierające 56, 98, 100, 200, 250, 500 tabletek.

Blistry aluminiowe OPA/Al/PVC zawierające 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletek; opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek).

Blistry aluminium OPA/Al/PVC opakowania kalendarzowe zawierające 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francja

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

Valsartan HCT Mylan ,160 mg + 12,5 mg: 20987

Valsartan HCT Mylan ,160 mg + 25 mg: 20988

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 luty 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2015

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

11/2016