

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avasart HCT, 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Avasart HCT, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletkę Avasart HCT, 160 mg + 25 mg: zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletkę powlekana Avasart HCT, 160 mg + 12,5 mg zawiera 71,94 mg laktozy jednowodnej, 0,50 mg lecytyny (zawiera olej sojowy) oraz 0,56 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Każda tabletkę powlekana Avasart HCT, 160 mg + 25 mg zawiera 59,44 mg laktozy jednowodnej i 0,50 mg lecytyny (zawiera olej sojowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Avasart HCT, 160 mg + 12,5 mg: czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane, o wymiarach 15 x 6 mm, oznakowane „V” po jednej i „H” po drugiej stronie.

Avasart HCT, 160 mg + 25 mg: pomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane, o wymiarach 15 x 6 mm, oznakowane „V” na jednej i „H” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Avasart HCT to jedna tabletkę powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W każdym przypadku przy

dostosowywaniu/zwiększaniu dawki poszczególnych składników należy uwzględnić 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 hydrochlorotiazylem, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej dobrana dla każdego składnika indywidualnie.

Po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie produktem Avasart HCT, 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 Avasart HCT.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalny efekt obserwowany jest w ciągu 4 tygodni.

Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę przy dostosowywaniu dawki.

Jeśli Avasart HCT jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1.

Sposób podania

Avasart HCT może być przyjmowany z jedzeniem lub bez i powinien być podawany wraz z wodą.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Ze względu na składnik produktu, hydrochlorotiazyd, Avasart HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy, dawka walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Avasart HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (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 uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu Avasart HCT u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne produkty lecznicze 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.
- Jednoczesne stosowanie produktu Avasart 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) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężeń elektrolitów w osoczu

Walsartan

Jednoczesne stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna etc.) nie jest zalecane.

Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Hydrochlorotiazyd

Opisywano przypadki hipokaliemii podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. 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. Może to prowadzić do hiperkalcemii.

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (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 Avasart HCT 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 Avasart HCT należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), blokerów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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, blokerów 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 blokerów receptora angiotensyny II.

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. pacjenci 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. Stosowanie produktu Avasart HCT u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone.

Dlatego nie można wykluczyć, że również stosowanie produktu Avasart HCT może być związane z zaburzeniami czynności nerek z powodu hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nie należy stosować produktu Avasart HCT u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Avasart 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 (HOCM).

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 Avasart HCT zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Przeszczepienie nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego przebiegającymi bez cholestazy, produkt Avasart HCT należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Toczeń rumieniowaty układowy

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

Inne zaburzenia metaboliczne

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, trójglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać dostosowania dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. 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 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 (AIIRAs). Jeśli dalsze leczenie AIIRAs 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 AIIRAs 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 alergiami i astmą.

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lecytyna

Produkt nie powinien być stosowany przez pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

Avasart HCT, 160 mg + 12,5 mg zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować reakcje nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki przemijającego zwiększenia stężeń litu w osoczu i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu.

Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się tego połączenia. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Produkt Avasart HCT może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. inhibitorów ACE, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanałów wapniowych).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne, jednak osłabienie tego efektu nie jest wystarczające, by wykluczyć ich stosowanie.

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

NLPZ mogą osłabiać działanie hipotensyjne zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy leki te są podawane jednocześnie. Ponadto jednoczesne stosowanie produktu Avasart HCT i NLPZ może prowadzić do pogorszenia się 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

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II

lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań 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).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty 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.

Brak interakcji

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

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Leki powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne).

W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków ze skojarzeniem hydrochlorotiazylu i walsartanu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Leki te mogą nasilać wpływ hydrochlorotiazylu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywoływać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes

- Klasa Ia leków przeciwaritmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid)
- Klasa III leków przeciwaritmicznych (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- Niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- Inne (np. beprydyl, cisapryd, difemanil, erytromycyna dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina dożylnie)

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie, jeśli jest podawany z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca wywołanym przez glikozydy naparstnicy.

Sole wapnia i witamina D

Podawanie diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazylu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić wzrost stężenia wapnia w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

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

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

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

Leki 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 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 allopurynol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwcholinergicznych, najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej.

Amantadyna

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

Żywiec: cholestyramina i kolestypol

Żywiec jonowymiennie zaburza wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

Nie-depolaryzujące leki zmiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie pochodnych kurary.

Cyklosporyna

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

Alkohol, leki znieczulające i uspokajające

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Metyldopa

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

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 kontrastowe 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 podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRAs 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 jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka AIIRAs, jednak podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRAs 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 AIIRAs należy natychmiast przerwać, i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu 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.

Laktacja

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd jest wydzielany z mlekiem matki. W związku z tym nie jest zalecane stosowanie produktu Avasart HCT w okresie karmienia piersią. Należy zastosować inne metody leczenia o ustalonych, korzystniejszych profilach bezpieczeństwa w okresie laktacji, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Avasart 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 hydrochlorotiazylem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały przedstawione poniżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem 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 najcięższych, 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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem/hydrochlorotiazylem

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 naczyń

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 Zwiększone stężenie kwasu moczowego w osoczu, zwiększone 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 Avasart HCT, nawet, jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku 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

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia naczyniowe

Nieznana	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazylem

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko	Trombocytopenia czasem z plamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
---------------	------------------------

Zaburzenia psychiczne

Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
--------	--------------------------

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko	Ból głowy
--------	-----------

Zaburzenia serca

Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
--------	------------------------

Zaburzenia naczyń

Często	Niedociśnienie ortostatyczne
--------	------------------------------

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa z zapaleniem i obrzękiem płuc
---------------	--

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką
--------	--

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często	Pokrzywka i inne postaci wysypki
Rzadko	Uczulenie na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń i toksyczna nekroliza naskórka, skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często	Impotencja
--------	------------

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 krajowego systemu zgłaszania do 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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości 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 uwagi na silne wiązanie z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyn może być usuwany tą drogą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, walsartan i leki moczopędne; kod ATC: C09DA03,

Walsartan/hydrochlorotiazyn

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazynem w dawce 12,5 mg, zamiennie większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartan/hydrochlorotiazyn w dawce 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazynem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazynem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto, u zamiennie większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazynem w dawce 80/12,5 mg (60%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazynem w dawce 12,5 mg (25%) i samym hydrochlorotiazynem w dawce 25 mg (27%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 80 mg, zamiennie większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartan/hydrochlorotiazyn w dawce 80/12,5 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 zamiennie większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazynem w dawce 80/12,5 mg (60%) w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazynem, z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, zamiennie większe średnie obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego było obserwowane po podaniu połączenia walsartanu z hydrochlorotiazynem w dawce 80/12,5 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 odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (64%) w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazydem (41%).

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

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddaną aktywnemu leczeniu badaniu 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 walsartan/hydrochlorotiazyd w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartan/hydrochlorotiazyd 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 a 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem, z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego było obserwowane po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem 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. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydem 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 odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 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%).

W kontrolowanych 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 tych, którzy otrzymywali 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszeniu 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 sercowo-naczyniowego nie jest obecnie znany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

Walsartan

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.

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 przy stosowaniu antagonistów angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne 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 skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($p < 0,05$).

Podawanie 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 osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiągnięte w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem 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 zmniejszenie 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 krwi oraz 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 osoczu = 80 µmol/l). przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszenia 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.

Hydrochlorotiazyd

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 osoczu. 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 hydrochlorotiazylem.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan 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 blokerami 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 blokerów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan/hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazylu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazylu. Ta obserwowana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem, 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 po d 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 może być podawany zarówno 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.

Biotransformacja

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 hydrochlorotiazydru po podaniu dawki doustnej następuje szybko (t_{max} około 2 h) i jest podobne dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydru wynosi 60–80% po podaniu doustnym. Zgłaszano, że przyjmowanie hydrochlorotiazydru z pokarmem zarówno zmniejszało, jak i zwiększało układową dostępność leku w porównaniu z podaniem go na czczo. Działania te nie były nasilone, a ich znaczenie kliniczne jest minimalne. Zwiększenie średniej wielkości pola powierzchni pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydru nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku.

Dystrybucja

Kinetykę dystrybucji i eliminacji opisuje zasadniczo dwuwykładnicza funkcja zaniku. 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 1,8-krotność kumulacji w osoczu.

Eliminacja

W przypadku hydrochlorotiazydru ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 6-15 h.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i chorujących na nadciśnienie w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu Avasart HCT nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny mieszczącym się w zakresie 30–70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Avasart HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <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 ustroju podczas dializy.

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu 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).

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) do umiarkowanych (n=5) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na walsartan była niemal dwukrotnie większa w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem była oceniana u szczurów i marmozet w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie odkryto żadnych danych wykluczających stosowanie dawek terapeutycznych 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 prowadziło do uszkodzenia nerek (neuropatii 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 + 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 (MRHD) 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 (MRHD) 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 ważącego 60 kg).

Duże dawki skojarzone walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszyły parametry czerwonekrwinkowe (liczbę erytrocytów, hemoglobinę, hematokryt, 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 (MRHD) 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 ważącego 60 kg).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc./dobę). Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazylem prowadziło również do przerostu tętniczek doprowadzających w nerkach (przy dawce 600 + 188 mg/kg mc./dobę u szczurów i od dawki 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 hydrochlorotiazylu (MRHD) zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylu (MRHD) 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 hydrochlorotiazylu u pacjenta ważącego 60 kg).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywoływanego 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.

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazylem nie było badane pod kątem 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 hydrochlorotiazylu, nie wykazując dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg/dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielenie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano podaniu walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem u szczurów i królików. 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K29-K32
Talk
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Avasart HCT, 160 mg + 12,5 mg:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Lecytyna (zawiera olej sojowy) (E322)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

Avasart HCT, 160 mg + 25 mg:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Lecytyna (zawiera olej sojowy) (E322)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 30 miesięcy.
Pojemnik na tabletki: 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik na tabletki:
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Al.:
7, 14, 28, 30, 56, 98 i 280 tabletek powlekanych.

Pojemnik PE:
7, 14, 28, 30, 56, 98 i 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być wprowadzone do obrotu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Avasart HCT, 160 mg + 12,5 mg – Pozwolenie nr 16327

Avasart HCT, 160 mg + 25 mg – Pozwolenie nr 16328

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2017 r.

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