

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki powlekana ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg zawiera 59,44 mg laktozy jednowodnej i 0,50 lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg: pomarańczowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o wymiarach 15 x 6 mm, oznakowana „V” na jednej i „H” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

ZELVARTANCOMBO jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg (złożony produkt leczniczy: 160 mg walsartanu + 25 mg hydrochlorotiazydu) jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu monoterapii walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy ZELVARTANCOMBO dostępny jest w trzech mocach: 80 mg + 12,5 mg, 160 mg + 12,5 mg i 160 mg + 25 mg.

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg:

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana na dobę (160 mg walsartanu + 25 mg hydrochlorotiazydu).

Leczenie produktem złożonym może być poprzedzone indywidualnym doбором dawki i każdego ze składników preparatu. Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na terapię produktem złożonym. Produkt ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem w dawce 160 mg, a rozkurczowe ciśnienie tętnicze podczas leczenia 160 mg walsartanu wynosi ≤ 100 mm Hg. Leczenie należy zawsze rozpoczynać od mniejszej dawki produktu zawierającej walsartan 160 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg i kontynuować je, przez

co najmniej 4-8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia preparatem ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg. Zaleca się indywidualne zwiększanie dawki każdego ze składników.

Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg jest obserwowane w ciągu 4-8 tygodni. Jeżeli po tym czasie nie występuje pożądane obniżenie ciśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki i rozpoczęcie leczenia dodatkowymi lub innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Produkt ZELVARTANCOMBO można zażywać niezależnie od posiłków popijając płynem.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, nie związanym z zastojem żółci, nie należy przekraczać dawki 80 mg walsartanu. Dlatego u tych pacjentów maksymalna dawka dobową preparatu ZELVARTANCOMBO to jedna tabletkę powlekana o mocy 80 mg + 12,5 mg na dobę (80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu). U tych pacjentów nie należy stosować preparatu ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 12,5 mg i ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dlatego też, nie zaleca się stosowania preparatu ZELVARTANCOMBO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne pochodne sulfonamidowe, olej sojowy, olej arachidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka niewydolność wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz oraz u pacjentów dializowanych.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4. i 4.6.)
- Oporna na leczenie hipokalemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Podczas jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenia potasu (heparyny, itp.) należy zachować ostrożność. Zaleca się częste oznaczanie stężenia potasu we krwi.

Leczenie diuretykami tiazydowymi wiąże się z hiponatremią i zasadowicą hipochloremiczną. Tiazidy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może być przyczyną hipomagnezemii. Diuretyki tiazydowe powodują zmniejszenie wydalania wapnia. Może to powodować hiperkalcemię.

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych diuretykami, należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy w odpowiednich odstępach czasu.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjentów otrzymujących duże dawki tiazydowych leków moczopędnych należy obserwować, czy nie występują kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej. Objawami ostrzegawczymi zaburzeń tej równowagi są suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, ospałość, senność, niepokój, bóle, skurcze lub męczliwość mięśni, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi, oliguria, tachykardia, zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności i wymioty.

U pacjentów z ciężkim niedoborem sodu i (lub) odwodnieniem np. otrzymujących duże dawki leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach, po rozpoczęciu leczenia walsartanem / hydrochlorotiazylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem / hydrochlorotiazylem należy wyrównać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.

Pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami z aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których czynność nerek może być zależna od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny może wiązać się ze skąpomoczem i (lub) postępującą azotemią, a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Nie ustalono, jaki jest skutek stosowania walsartanu / hydrochlorotiazylu u pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Walsartan / hydrochlorotiazyl wpływa hamująco na układ renina-angiotensyna-aldosteron, dlatego też nie można wykluczyć związku pomiędzy stosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazylem i pogorszeniem czynności nerek. U tych pacjentów nie należy stosować produktu leczniczego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyl.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyl u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej bądź zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną nerkę.

W tej grupie pacjentów, stężenie mocznika we krwi i stężenia kreatyniny w surowicy może się zwiększyć. W związku z powyższym, nie należy stosować preparatu ZELVARTANCOMBO w leczeniu nadciśnienia samoistnego w tej grupie pacjentów.

Przeszczep nerki

Brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyl u pacjentów po przeszczepie nerki.

W związku z powyższym, nie należy stosować preparatu ZELVARTANCOMBO w leczeniu nadciśnienia samoistnego w tej grupie pacjentów.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni produktem leczniczym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyl, ponieważ choroba wpływa na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3).

Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących ZELVARTANCOMBO.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować szczególną ostrożność stosując ZELVARTANCOMBO, 80 mg + 12,5 mg u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby bez objawów cholestazy.

Dawka dobowa walsartanu nie powinna przekraczać 80 mg. Maksymalna dawka dobową ZELVARTANCOMBO to jedna tabletką ZELVARTANCOMBO, 80 mg + 12,5 mg na dobę (80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu).

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie należy stosować ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 12,5 mg i ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg (patrz punkt 4.2).

Toczeń rumieniowaty układowy

Opisywano przypadki zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego podczas stosowania diuretyków tiazydowych.

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II, walsartan jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji pacjentów rasy czarnej.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, trójglicerydów i kwasu moczowego.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym ZELVARTANCOMBO podczas ciąży. Jeśli dalsze leczenie produktem leczniczym ZELVARTANCOMBO nie jest niezbędne, należy zamienić je na inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, którego profil bezpieczeństwa podczas ciąży jest ustalony. W przypadku potwierdzenia ciąży należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym ZELVARTANCOMBO i, jeśli to konieczne, zastosować inny sposób leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Informacje ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością na inne leki blokujące receptor angiotensyny II w wywiadzie.

Istnieje większe ryzyko nadwrażliwości na hydrochlorotiazyl u pacjentów z alergiami lub astmą. Stosowanie produktu leczniczego ZELVARTANCOMBO może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Ten produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę. Jeżeli pacjent jest uczulony na orzeszki arachidowe lub soję nie powinien przyjmować tego leku.

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 12,5 mg zawiera także barwnik żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: walsartan / hydrochlorotiazyl może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Lit: w przypadku jednoczesnego stosowania litu, inhibitorów konwertazy angiotensyny i tiazydów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności. Brak doświadczeń dotyczących jednoczesnego stosowania walsartanu i litu. Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię:

należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. inhibitory ACE, heparyna, cyklosporyna); zaleca się monitorowanie stężenia potasu (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu w produkcie ZELVARTANCOMBO, mogą wystąpić następujące interakcje:

Produkty lecznicze, które mogą powodować zmniejszenie stężenia potasu lub wywołać hipokaliemię: kortykosteroidy, środki przeczyszczające, ACTH (hormon adrenokortykotropowy), amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne. Jeśli te produkty lecznicze są przepisywane razem z walsartanem / hydrochlorotiazydem, zaleca się kontrolę stężenia potasu w osoczu. Te produkty lecznicze mogą nasilać działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które mogą wpływać zaburzenia stężenia potasu: zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu oraz EKG, jeśli produkt leczniczy zawierający walsartan / hydrochlorotiazyd jest podawany z produktami leczniczymi, na działanie których wpływają zaburzenia stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne) oraz wymienione poniżej produkty lecznicze, które mogą indukować *torsades de pointes* (w tym leki przeciwartmyczne), ponieważ hipokaliemia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia *torsades de pointes*

- Leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid).
- Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- Niektóre leki przeciwpchotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewopromazyna, triflupernazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol).
- Inne (np. beprydyl, cizapryd, difemanyl, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamycyna podawana dożylnie).

Glikozydy naparstnicy: może wystąpić działanie niepożądane w postaci hipokaliemii lub hipomagnezemia spowodowanej tiazydem, co może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca indukowanych naparstnicą.

Sole wapnia i witamina D: podawanie diuretyków tiazydowych razem z witaminą D lub solami wapnia może nasilać wzrost stężenia wapnia w surowicy.

Preparaty przeciwcukrzycowe (doustne i insulina): może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

Beta-adrenolityki i diazoksyd: równoczesne stosowanie tiazydów może zwiększyć ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać działanie hiperglikemizujące diazoksydu.

Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfinpyrazon i allopuryinol): może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć jego stężenie w surowicy. Może być konieczne zwiększenia dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden): mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zwolnienie opróżniania żołądka.

Aminy presyjne (np. noradrenalina i adrenalina): działanie amin presyjnych może być osłabione.

Amantadyna: tiazidy zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Żywiec: cholestyramina i kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych.

Środki cytotoksyczne (np. cyklofosamid, metotreksat): tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe leków cytotoksycznych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. selektywne inhibitory COX-2, kwasu acetylosalicylowy w dawce > 3 g / dobę i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i wzrostu stężenia potasu w surowicy. W związku z tym, zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia oraz właściwe nawodnienie pacjenta.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): tiazydy mogą nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Cyklosporyna: jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i wystąpienia dny moczanej.

Tetracyklina: jednoczesne podawanie tetracyklin i tiazydowych leków moczopędnych zwiększa ryzyko wzrostu stężenia mocznika spowodowane tetracyklinami. Interakcja ta prawdopodobnie nie dotyczy doksycykliny.

Alkohol, narkotyki i środki uspokajające: mogą zwiększać ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Metyldopa: opisywano przypadki niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metyldopy.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZELVARTANCOMBO podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu leczniczego ZELVARTANCOMBO jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4)

Epidemiologiczne dane dotyczące teratogenicznego działania w następstwie ekspozycji na ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczać niewielkiego wzrostu ryzyka. Jakkolwiek brak odpowiednich danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem inhibitorów receptora angiotensyny II (AIIRAs), istnieje możliwość podobnego ryzyka dla tej klasy leków.

W przypadku, gdy dalsza terapia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest bezwzględnie wymagana, u kobiet planujących ciążę konieczna jest zamiana na inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Jeśli w trakcie leczenia produktem ZELVARTANCOMBO kobieta zajdzie w ciążę, należy niezwłocznie przerwać leczenie i jeśli jest to konieczne, zastosować inny sposób leczenia.

Wiadomo, że podawanie produktu leczniczego ZELVARTANCOMBO podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wywoływało toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz objawy toksyczności u noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3).

Jeżeli podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wystąpiła ekspozycja na produkt ZELVARTANCOMBO, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek oraz czaszki.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy uważnie obserwować noworodki matek, które w okresie ciąży stosowały produkt leczniczy ZELVARTANCOMBO (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Doświadczenia dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży są ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przedkliniczne na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika barierę łożyska. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, preparat stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży, może upośledzać przepływ płodowo-łożyskowy i może powodować u płodu lub noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Karmienie piersią

Tiazydy przenikają do mleka kobiet i mogą powodować zahamowanie laktacji. Ponieważ brak informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego ZELVARTANCOMBO podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania i należy zastosować inne leczenie o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

Produkt złożony

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją narządową, które podczas badań klinicznych zgłaszano częściej w przypadku preparatu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd niż placebo, lub zgłaszano je jako indywidualne przypadki. Podczas leczenia walsartanem z hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane znane dla każdego składnika osobno, które nie były obserwowane podczas badań klinicznych.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania:

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 ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: małopłytkowość, niedokrwistość.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szумы uszne.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: nieprawidłowe widzenie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka.

Niezbyt często: nudności, niestrawność, ból brzucha.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie.

Rzadko: nadmierna potliwość.

Bardzo rzadko: krwawienie, obrzęk, łysienie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość, reakcje alergiczne, choroba posurowicza.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie nosowo-gardłowe.

Niezbyt często: zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, infekcje wirusowe, zapalenie zatok.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kwasu moczowego, zwiększenie stężenia kreatyniny i bilirubiny, hipokalcemia, hiponatremia.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból kończyn, zwichnięcia stawów i naciągnięcie mięśni, zapalenie stawów.

Bardzo rzadko: ból mięśni, osłabienie mięśni.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: kaszel.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd, zapalenia naczyń krwionośnych skóry.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększenie częstości oddawania moczu.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej.

Rzadko: niedociśnienie tętnicze krwi.

Bardzo rzadko: arytmia.

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników:

Wcześniej zgłaszane działania niepożądane dotyczące poszczególnych składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu leczniczego ZELVARTANCOMBO, nawet, jeśli nie zaobserwowano ich podczas badań klinicznych.

Walsartan:

Niezbyt często: astenia, ból pleców, zapalenie spojówek, depresja, krwawienie z nosa, bezsenność, kurcze mięśni, zapalenie zatok i zawroty głowy.

Rzadko: neuralgia.

Bardzo rzadko: ból stawów, zapalenie żołądka i jelit.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego, wysypkę, świąd i inne reakcje alergiczne, w tym chorobę posurowiczą i zapalenie naczyń, i bardzo rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek, w niektórych przypadkach przejściowo ulegały nasileniu uprzednio istniejące zaburzenia czynności nerek.

Niezbyt często u pacjentów leczonych walsartanem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Hydrochlorotiazyd:

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych tylko tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, często w dawkach większych niż zawartych w produkcie leczniczym ZELVARTANCOMBO.

Często: pokrzywka i inne postaci wysypki, utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty, niedociśnienie tętnicze ortostatyczne, impotencja.

Rzadko: nadwrażliwość na światło, zaparcia, biegunka, zaburzenia żołądka i jelit, cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką, zaburzenia rytmu serca, ból głowy, zawroty głowy lub uczucie zawrotu głowy, zaburzenia snu, depresja, parestezje, zaburzenia widzenia, małopłytkowość, czasami z plamicą.

Bardzo rzadko: martwicze zapalenie naczyń i martwica toksyczna naskórka, reakcje podobne do skórniego tocznia rumieniowatego, reaktywacja skórniego tocznia rumieniowatego, zapalenie trzustki, leukopenia, agranulocytoza, mielosupresja, niedokrwistość hemolityczna, reakcje nadwrażliwości, niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc.

Zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń związanych z przedawkowaniem walsartanu z hydrochlorotiazydem. Głównymi objawami przedawkowania walsartanu mogą być: znaczne niedociśnienie tętnicze krwi z zawrotami głowy, zaburzeniami świadomości, niewydolnością krążenia i (lub) wstrząsem. Ponadto mogą wystąpić następujące objawy spowodowane przedawkowaniem hydrochlorotiazydem: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe z zaburzeniami rytmu serca i skurczami mięśni.

Leczenie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia produktu leczniczego, rodzaju i ciężkości objawów podmiotowych, a najważniejsza jest stabilizacja układu krążenia.

Pacjentowi należy podać wystarczającą ilość węgla aktywowanego.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze krwi, należy ułożyć pacjenta w pozycji leżącej na plecach i szybko uzupełnić płyny.

Walsartan nie może być usunięty za pomocą dializy, ponieważ jest silnie wiązany z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd może być usunięty za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II i diuretyki (walsartan i hydrochlorotiazyd).
Kod ATC: C09DA03

Walsartan

Walsartan po podaniu doustnym jest aktywnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na receptor podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Jest prawdopodobne, że zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ w wyniku działania walsartanu, stymuluje niezablokowany receptor AT₂, który wydaje się równoważyć działanie receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje jakiegokolwiek częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂.

Walsartan nie hamuje działania ACE, znanego również jako kininaza II, który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Nie należy spodziewać się nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorami ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne ($P < 0,05$) mniejsza 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 wywiadzie, powstałym w trakcie leczenia inhibitorami ACE, 19,5% osób otrzymujących walsartan, 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne i 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE, skarżyło się na występowanie kaszlu ($P < 0,05$). Walsartan nie wiąże się ani nie blokuje żadnych innych receptorów dla hormonów ani kanałów jonowych, które według obecnej wiedzy, odgrywają ważną rolę w regulacji sercowo-naczyniowej.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej, u większości pacjentów początek działania hipotensyjnego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie hipotensyjne utrzymuje się przez 24 godziny po przyjęciu pojedynczej dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi przy zastosowaniu jakiegokolwiek dawki występuje zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Połączenie z hydrochlorotiazydem znacznie nasila efekt hipotensyjny preparatu.

Hydrochlorotiazyd

Głównym miejscem działania tiazydowych leków moczopędnych jest dystalny nerkowy kanalik kręty. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania diuretyków tiazydowych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych diuretyków polega na hamowaniu transportu błonowego Na^+Cl^- , prawdopodobnie w drodze konkurencji o miejsca Cl^- w procesie 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, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, zwiększenie wydalania potasu z moczem i zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc jednoczesne podawanie walsartanu pozwala zapobiec utracie potasu w surowicy, która jest mniej wyraźnie zaznaczona niż w przypadku monoterapii hydrochlorotiazydem.

Walsartan/hydrochlorotiazyd

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu przy użyciu podwójnie ślepej próby, aktywnie kontrolowanym, w grupach równoległych, pod koniec badania wykazano normalizację ciśnienia krwi (definiowaną jako ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg) podczas skojarzonego leczenia walsartanem 80 mg i hydrochlorotiazydem 12,5 mg u 42,6% pacjentów nie reagujących na leczenie hydrochlorotiazydem.

Drugie randomizowane badanie przy użyciu podwójnie ślepej próby, aktywnie kontrolowane, w grupach równoległych wykazało, że skojarzone leczenie walsartanem 160 mg i hydrochlorotiazydem 12,5 mg lub 25 mg poprawiało kontrolę ciśnienia u większej liczby pacjentów niż w przypadku monoterapii walsartanem 160 mg. Co więcej skojarzone leczenie z hydrochlorotiazydem 25 mg było znacząco bardziej efektywne niż skojarzone leczenie przy zastosowaniu mniejszych dawek hydrochlorotiazydu. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie wynosił odpowiednio: walsartan 160 mg: 49%; walsartan 160 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg: 61,7%; walsartan 160 mg i hydrochlorotiazyd 25 mg: 68%.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu obserwowano zależną od dawki hipokalemię. Hipokalemia występowała częściej u pacjentów, którym podawano 25 mg hydrochlorotiazydu niż u tych otrzymujących 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Reakcje ortostatyczne zależne od dawki obserwowano u <1% pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie walsartanem i hydrochlorotiazydem. Zależne od dawki zwiększenie częstości zawrotów głowy obserwowano u pacjentów leczonych dawkami w zakresie od 80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu do 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu. W niekontrolowanych badaniach, w których walsartan 160 mg i hydrochlorotiazyd 25 mg podawano przez 4 tygodnie pacjentom, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli ciśnienia podczas leczenia walsartanem 160 mg i hydrochlorotiazydem 12,5 mg, całkowite stężenie cholesterolu zwiększyło się z 209 do 220 mg/dl.

Wpływ działania walsartanu w połączeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych jest obecnie nieznan. Badania epidemiologiczne pokazują, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko umieralności i chorobowości z powodów sercowo-naczyniowych. Trwają badania nad wpływem walsartanu i walsartanu w połączeniu z hydrochlorotiazydem na śmiertelność i zachorowalność z powodów sercowo-naczyniowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan

Po podaniu doustnym, walsartan wchłania się szybko, aczkolwiek ilość wchłoniętego leku wykazuje duże różnice. Średnia całkowita biodostępność walsartanu wynosi 23%. Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ godziny i $t_{1/2\beta}$ ok. 9 h).

W zakresie badanych dawek, farmakokinetyka walsartanu jest liniowa. Podanie wielokrotnych dawek walsartanu nie powoduje zmian w jego kinetyce, a podanie raz na dobę powoduje nieznaczną kumulację. Stężenia w osoczu były podobne u kobiet i u mężczyzn.

Walsartan silnie wiąże się z białkami surowicy (94-97%), głównie z albuminami. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi ok. 17 l. W porównaniu z wielkością przepływu krwi przez wątrobę (ok. 30 l/h), klirens osoczowy jest stosunkowo mały (2 l/h). Walsartan jest wydalany z żółcią i moczem, głównie w postaci niezmienionej. Przy normalnej szybkości przesączania kłębuszkowego (120 ml/min), klirens nerkowy stanowi ok. 30% całkowitego klirensu osoczowego.

Hydroksymetabolit w osoczu zidentyfikowany został w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten nie jest czynny farmakologicznie. Po podaniu doustnym, 83 % dawki jest wydalane z kałem i 13% z moczem, głównie w postaci niezmienionej.

Jeśli walsartan jest podawany z pokarmem, pole pod krzywą (AUC) jest zmniejszone o 48%, chociaż ok. 8 godzin od podaniu dawki, stężenia walsartanu w surowicy są podobne niezależnie od tego, czy produkt był podany z posiłkiem, czy na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym jest szybkie (t_{max} ok. 2 h) i jest podobne w przypadku zawiesiny i tabletek. Dystrybucję i eliminację opisywano jako proces przebiegający dwufazowo - okres półtrwania wynosi od 6 do 15 godzin.

Wzrost średniej wartości AUC przebiega liniowo i jest w zakresie dawek terapeutycznych proporcjonalny do dawki. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie wpływa na jego właściwości farmakokinetyczne, a podawany raz na dobę ulega nieznaczącej kumulacji. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4-8 l/kg. Krążący hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami surowicy (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd gromadzi się również w erytrocytach w stężeniu około 1,8 razy wyższym niż w osoczu.

Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 60-80% po podaniu doustnym, z czego ponad 95% wchłoniętej dawki wydalane jest w formie niezmienionej z moczem.

W przypadku podania hydrochlorotiazydu z pokarmem wykazano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie biodostępności hydrochlorotiazydu, w porównaniu do podania na czczo. Ten wpływ jest nieznaczny i ma niewielkie znaczenie kliniczne.

Walsartan / Hydrochlorotiazyd

Biodostępność układowa hydrochlorotiazydu jest zmniejszona o ok. 30%, jeśli jest podawany łącznie z walsartanem. Właściwości farmakokinetyczne walsartanu są nieznacznie zmienione podczas podawania łącznie z hydrochlorotiazydem. Obserwowane interakcje nie mają wpływu na podawanie walsartanu i hydrochlorotiazydu w postaci preparatu złożonego, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźnie, że działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu złożonego jest większe niż uzyskiwane po podaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu oddzielnie, lub z placebo.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększony wpływ walsartanu na organizm w porównaniu z osobami młodszymi, jednakże nie potwierdzono znaczenia klinicznego tej obserwacji.

Ograniczone dane wskazują, że całkowity ogólny klirens hydrochlorotiazydu jest mniejszy u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu ZELVARTANCOMBO u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ZELVARTANCOMBO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i u pacjentów dializowanych. Walsartan jest silnie wiązany z białkami osocza i, w związku z tym, nie można go usunąć za pomocą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd może być usunięty podczas dializy.

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu składa się z biernej filtracji i aktywnego wydalania w kanalikach nerkowych. Farmakokinetyka hydrochlorotiazydu jest w znacznym stopniu zależna od czynności nerek, czego można się spodziewać w przypadku związków usuwanych prawie wyłącznie przez nerki (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniach właściwości farmakokinetycznych walsartanu u pacjentów z łagodnymi (n=6) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby działanie walsartanu powodowało około dwukrotne zwiększenie AUC i C_{max} w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Dlatego produkt ZELVARTANCOMBO, 160 + 12,5 mg lub 160 + 25 mg nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Nie ma danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy zawierający walsartan i hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby nie zmieniają znacząco właściwości farmakokinetycznych hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność połączenia walsartanu i hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym była badana u szczurów i małą szerokonosych w badaniach trwających 6 miesięcy. Nie znaleziono dowodów, które wykluczałyby stosowanie leku w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Zmiany wywołane przez takie połączenie w badaniach toksyczności przewlekłej są prawdopodobnie powodowane przez walsartan.

Narządem docelowym w badaniach toksykologicznych były nerki, gdzie wpływ był bardziej zaznaczony u małą szerokonosych niż u szczurów. Połączenie tych substancji prowadziło do uszkodzenia nerek (nefropatia z bazofilią kanalikową, zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, kreatyniny w osoczu i stężenia potasu w surowicy, zwiększenie objętości wydalanego moczu i elektrolitów w moczu przy dawce 30 mg/kg na dobę walsartanu +9 mg/kg na dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10+3 mg/kg na dobę u małą szerokonosych), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach.

Duże dawki walsartanu i hydrochlorotiazydu powodowały zmniejszenie wskaźników krwinek (liczbę czerwonych krwinek, hemoglobinę, hematokryt, przy dawce 100+31 mg/kg na dobę u szczurów i 30+9 mg/kg na dobę u małą szerokonosych).

U małą szerokonosych obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka (30+9 mg/kg na dobę).

Takie połączenie prowadziło również do hiperplazji tętniczek odprowadzających w nerkach (przy dawce 600+188 mg/kg na dobę u szczurów i dawce 30+9 mg/kg na dobę u małą szerokonosych).

Powyżej wspomniane działania wydają się wynikać z farmakologicznego efektu dużych dawek walsartanu (blokada angiotensyny II hamującej uwalnianie reniny oraz pobudzenie komórek wytwarzających reninę), jak ma to miejsce w przypadku inhibitorów ACE. Wydaje się, że te wyniki nie mają znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Nie badano wpływu podawania połączenia walsartanu i hydrochlorotiazydu na mutagenność, uszkodzenie chromosomów lub właściwości rakotwórcze, ponieważ nie ma dowodów interakcji pomiędzy obydwoma składnikami. Jednak, badania przeprowadzone osobno dla walsartanu oraz hydrochlorotiazydu nie wykazały żadnych dowodów na mutagenność, uszkodzenie chromosomów lub właściwości rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Otoczka

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Galex, d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Słowenia

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

ZELVARTANCOMBO, 160 mg + 25 mg – Pozwolenie nr: 16328

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

18.01.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.01.2010 r.