

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Tensart HCT, 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Tensart HCT, 160 mg + 12,5 mg

Każda tabletkę powlekana zawiera 71,94 mg laktozy jednowodnej, 0,50 mg lecytyny sojowej i 0,56 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110), laku.

Tensart HCT, 160 mg + 25 mg

Każda tabletkę powlekana zawiera 59,44 mg laktozy jednowodnej i 0,50 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tensart HCT, 160 mg + 12,5 mg: czerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletkę powlekana, o wymiarach 15 x 6 mm, z oznaczeniem „V” na jednej stronie i „H” na drugiej stronie.

Tensart HCT, 160 mg + 25 mg: pomarańczowa, owalna, obustronnie wypukła tabletkę powlekana, o wymiarach 15 x 6 mm, z oznaczeniem „V” na jednej stronie i „H” na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony Tensart HCT o ustalonej dawce jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tensart HCT X mg/Y mg to jedna tabletkę powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W każdym przypadku, przy dostosowaniu/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 hydrochlorotiazylu, 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 leczniczym Tensart 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 Tensart HCT.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni. U większości pacjentów maksymalny efekt jest obserwowany w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę przy dostosowaniu dawki.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR)  $\geq 30$  ml/min). Ze względu na składnik produktu, hydrochlorotiazyd, Tensart HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 30$  ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Cukrzyca*

Jednoczesne stosowanie walsartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na składnik produktu, walsartan, Tensart HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością i cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

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

### Sposób podawania

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

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne produkty lecznicze będące pochodnymi sulfonamidów, olej sojowy, olej arachidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.-

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tensart HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

###### *Walsartan*

Produkt nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

###### *Hydrochlorotiazyd*

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

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia, co może być przyczyną hiperkalcemii.

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

##### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

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

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Tensart 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 Tensart HCT należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

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

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. 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 i (lub) śmiercią. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu Tensart HCT u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone.

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

##### Zwężenie tętnicy nerkowej

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

##### Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Tensart 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  $\geq 30$  ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących Tensart HCT zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (ARB) - w tym walsartanu - lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) z aliskirenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

### Przeszczep nerki

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

### Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Tensart HCT należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2). Tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż niewielkie zmiany równowagi elektrolitycznej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

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

### Toczeń rumieniowaty układowy

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

### Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. 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 (AIIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIIRA 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 AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Ogólne

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

#### Jaskra ostra zamykającego się kąta

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, kojarzono z reakcją idiosynkratyczną powodującą ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazidu tak szybko jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów 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, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

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

Produkt leczniczy Tensart HCT zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tensart HCT zawiera lecytynę (olej sojowy) - nie należy go stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

Produkt leczniczy Tensart HCT o mocy 160 mg + 12,5 mg zawiera również żółcień pomarańczową FCF (E110), lak, która może powodować reakcje uczuleniowe.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazidu

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

*Lit*

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności

podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptorów angiotensyny II, i tiazydami, w tym hydrochlorotiazyd. Ponieważ klirens nerkowy litu jest zmniejszony przez tiazidy, ryzyko toksyczności litu może się zwiększyć. /.../ Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się tego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

#### Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

##### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Tensart HCT może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków beta-adrenolitycznych, leków rozszerzających naczynia, leków blokujących kanały wapniowe, inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków blokujących receptory angiotensyny i bezpośrednich inhibitorów reniny).

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

##### *Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)*

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.

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

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

#### Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

##### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) lekami z grupy ARB, ACE i aliskirenem*

Przy równoczesnym podawaniu ARB, w tym walsartanu, z innymi lekami blokującymi układ RAA, takimi jak ACEi lub aliskiren wskazana jest ostrożność (patrz punkt 4.4) .

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów angiotensyny (ARB) – w tym walsartanu – lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (patrz punkt 4.3

##### *Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane*

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

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

##### *Nośniki*

Wyniki badania metodą *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwytu OATP1B1/ OATP1B 3 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Znaczenie kliniczne tego odkrycia jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwytu (ryfampicyny,

cyklosporyny) lub nośnika wypływu (rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas jednoczesnego rozpoczynania lub kończenia leczenia tymi lekami.

#### *Brak interakcji*

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

#### Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazylu

##### *Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności*

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy krwi*

Działanie hydrochlorotiazylu mogą nasilać równocześnie podawane leki

(np. leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne)

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

##### *Produkty lecznicze, które mogą wywołać torsade de pointes*

Hydrochlorotiazyd podawany z produktami leczniczymi, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, w szczególności z lekami z klasy Ia, lekami przeciwarrytmicznymi z klasy III oraz niektórymi lekami przeciwpstrychotycznymi.

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi*

Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpstrychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.

##### *Glikozydy naparstnicy*

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

##### *Sole wapnia i witamina D*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazylu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić wzrost stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

##### *Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)*

Leczenie tiazylem może wpływać na tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

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

*Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej* (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)  
Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego względu może zająć konieczność dostosowania dawki leków nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu.

Odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia nadwrażliwości, jeśli allopurynol jest podawany jednocześnie z lekami moczopędnymi, w szczególności z diuretykami tiazydowymi, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden) i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego*

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwcholinergicznych ( np. atropiny, biperidenu), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.

#### *Amantadyna*

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

#### *Żywice jonowymiennne*

Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazidu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazidu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.

#### *Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)*

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

#### *Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie zwiotczające mięśnie np. pochodnych kurary.

#### *Cyklosporyna*

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

#### *Alkohol, leki znieczulające i uspokajające*

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych równocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

#### *Metylodopa*

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



### *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

#### Walsartan

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

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

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

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

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

#### Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem 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 żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

### Karmienie piersią

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Tensart 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 niżej 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 najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

##### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Niezbyt często

Odwodnienie

##### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo rzadko

Zawroty głowy

Niezbyt często

Perestezje

Nieznana

Omdlenie

##### **Zaburzenia oka**

Niezbyt często

Nieostre widzenie

##### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Niezbyt często

Szum w uszach

##### **Zaburzenia naczyniowe**

Niezbyt często

Niedociśnienie

##### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Niezbyt często

Kaszel

Nieznana

Niekardiogeny obrzęk płuc

##### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo rzadko

Biegunka

##### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Niezbyt często

Bóle mięśni

Bardzo rzadko

Bóle stawów

##### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Nieznana

Zaburzona czynność nerek

##### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Niezbyt często

Uczucie zmęczenia

##### **Badania diagnostyczne**

Nieznana

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu 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 Tensart 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, hiponatremia

#### **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, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Nieznana

Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazydem

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

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> Rzadko Bardzo rzadko	Małopłytkowość, niekiedy z plamicą Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	

Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia lipidów (głównie przy dużych dawkach)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, cukromocz i Pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, niedoczulica
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Nieznana	Jaskra ostra zamykającego się kąta
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa z zapaleniem i obrzękiem płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Pokrzywka i inne postacie wysypki
Rzadko	Uczulenie na światło
Bardzo rzadko	Martwicze zapalenie naczyń i toksyczna nekroliza naskórka, skórne reakcje toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego
Nieznana	Rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Nieznana	Skurcz mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Impotencja
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Nieznana	Gorączka, osłabienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, na skutek przedawkowania hydrochlorotiazydu mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe związane z zaburzeniami rytmu serca i 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 hydrochlorotiazyd 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: C09D A03.

##### Walsartan/hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną 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 walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (60%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i samym hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (27%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 80 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem 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 znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o

$\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (51%) 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 hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem 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 o  $\geq 10$  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 poddawaną 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 walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ciśnienie krwi  $< 140/90$  mmHg lub obniżenie o  $\geq 20$  mmHg lub obniżenie rozkurczowego ciśnienia krwi  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną 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 leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) i walsartanem/hydrochlorotiazydem 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 skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi pomiędzy dawką 160/25 mg i 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 o  $\geq 10$  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, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano 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 poszczególnymi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazydem 12,5 mg (7,3/2 mmHg), hydrochlorotiazydem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i walsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi  $< 90$  mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 160/25 mg (81%) i walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i poszczególnymi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazydem 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem 25 mg (54%) i walsartanem 160 mg (59%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2 mmHg)

Ponadto, u znamiennej większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (ciśnienie krwi  $<140/90$  mmHg lub obniżenie o  $\geq 20$  mmHg lub obniżenie rozkurczowego ciśnienia krwi  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamiennej większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) i walsartanem/hydrochlorotiazylem 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 skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi pomiędzy dawką 160/25 mg i 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamiennej większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi  $<90$  mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami, znamiennej większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i poszczególnymi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazylem 12,5 mg (7,3/2 mmHg), hydrochlorotiazylem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) i walsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, u znamiennej większego odsetka pacjentów odnotowano reakcję na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi  $<90$  mmHg lub obniżenie o  $\geq 10$  mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (81%) i walsartanu/hydrochlorotiazylu w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i poszczególnymi monoterapiami, tj. hydrochlorotiazylem 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem 25 mg (54%) i walsartanem 160 mg (59%).

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

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem na zachorowalność lub śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest obecnie znany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

### Walsartan

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 receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znacząco 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 tiazydowe leki moczopędne 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 hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodypina: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się ( $p < 0,001$ ) o 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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 zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znaczne 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.

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 antagonistami receptora angiotensyny II.

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



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

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

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

### Hydrochlorotiazyd

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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, prawdopodobnie w drodze konkurencji o miejsca Cl<sup>-</sup>, wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a działanie pośrednie to działanie moczopędne, zmniejszające objętość osocza, a w rezultacie zwiększające aktywność reninową osocza, zwiększające wydzielanie aldosteronu, zwiększające wydalanie potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazylem.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Walsartan/hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazylem jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazylem. Wspomniana 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 powierzchni pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) 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 istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże

się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

#### *Metabolizm*

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

#### *Eliminacja*

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

#### Hydrochlorotiazyd

##### *Wchłanianie*

Wchłanianie hydrochlorotiazynu po podaniu dawki doustnej następuje szybko ( $t_{max}$  około 2 h) i jest podobne dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazynu wynosi 60–80% po podaniu doustnym. Zgłaszano, że przyjmowanie hydrochlorotiazynu 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 hydrochlorotiazynu 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 3-krotność kumulacji w osoczu.

##### *Eliminacja*

Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio od 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazynu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

##### Szczególne grupy pacjentów

###### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazynu jest zmniejszony u 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 Tensart HCT nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) mieszczącym się w zakresie 30–70 ml/min.

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

W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie szczytowe stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazylu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazylu. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Hydrochlorotiazyl jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Zmiany wywołane stosowaniem produktu złożonego w badaniach toksyczności przewlekłej są najprawdopodobniej spowodowane przez walsartan wchodzący w skład produktu. Narządem docelowym, w którym objawiała się toksyczność były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (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 w skojarzeniu z 9 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazylu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazylu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Duże dawki skojarzone walsartanu z hydrochlorotiazylem 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 hydrochlorotiazylu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazylu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazylu 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 zalecanych u

ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołывanego 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 hydrochlorotiazydem 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 hydrochlorotiazydu, nie wykazując dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazydem u szczurów i królików nie stwierdzono dowodów na teratogenne działanie leku, obserwowano jednak działanie toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

Tensart HCT, 160 mg + 12,5 mg -  
*Otoczka Opadry Red II 85G25455* o składzie:  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Lecytyna sojowa  
Żelaza tlenek, czerwony (E172)  
Żółcień pomarańczowa FCF (E110), lak

Tensart HCT, 160 mg + 25 mg –  
*Otoczka Opadry Orange II 85G23675* o składzie:  
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**

Blister: 30 miesięcy  
Pojemnik: 3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blister:  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Pojemnik:  
Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 98 i 280 tabletek .

Pojemniki z PE  
Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 98 i 280 tabletek .

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC.  
1106 Budapeszt, Keresztúri út. 30-38  
Węgry

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** 15426, 15427

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4.07.2014

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

16.03.2016