CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yndivan, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Yndivan, 160 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yndivan, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 80 mg walsartanu i 1,5 mg indapamidu.

Yndivan, 160 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 160 mg walsartanu i 1,5 mg indapamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Yndivan, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 73.96 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Yndivan, 160 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 105.31 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Yndivan, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, w kolorze różowym. Średnica tabletki to około 9 mm.
Na jednej stronie tabletek znajduje się wytłoczony napis CL3. Tabletka jest widocznie wypukła.

Yndivan, 160 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, w kolorze różowym. Średnica tabletki to około 11 mm. Na jednej stronie tabletek znajduje się wytłoczony napis CL4. Tabletka jest widocznie wypukła.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Yndivan jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą walsartanu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Yndivan nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia.

Rozpoczęcie leczenia lub ewentualna modyfikacja dawkowania powinny być przeprowadzane wyłącznie przy użyciu pojedynczych składników. Zmiana na produkt zawierajacy skojarzenie substancji o odpowiedniej mocy jest możliwa po ustaleniu odpowiednich dawek poszczególnych składników.

Zalecana dawka to jedna tabletka na dobę.

Przed zmianą na produkt leczniczy Yndivan pacjenci powinni być kontrolowani za pomocą stabilnych dawek poszczególnych składników przyjmowanych jednocześnie. Dawka Yndivan powinna być określona na podstawie dawek poszczególnych składników przyjmowanych w momencie zmiany. Jeśli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana choroba współistniejąca, zmiana stanu pacjenta lub interakcja lekowa) konieczna jest zmiana dawkowania którejkolwiek z substancji czynnych produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne składniki w celu ustalenia dawkowania.

<u>*Szczególne grupy pacjentów*</u>

Pacjenci w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku, stężenie kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć. U pacjentów w podeszłym wieku można stosować produkt leczniczy Yndivan, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.
Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona w niewielkim stopniu.

Zaburzenia czynności wątroby
Produkt leczniczy Yndivan jest przeciwwskazany u pacjentów z encefalopatią wątrobową lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (jedna tabletka produktu leczniczego Yndivan 80+1,5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu).

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Yndivan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Yndivan u dzieci i młodzieży.

<u>Sposób podawania</u>

Podanie doustne.
Produkt leczniczy Yndivan tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu należy połykać w całości, popijając szklanką wody, najlepiej rano. Produkt leczniczy Yndivan należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Hipokaliemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Yndivan z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zwiazane z walsartanem

Hiperkaliemia
Nie zaleca się jednoczesego stosowania walsartanu z suplementami potasu, diuretykami oszczędzającymi potas, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (np. heparyny). W razie konieczności należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek
Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min oraz pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania walsartanu u tych pacjentów. Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny >10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, walsartan należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową
U pacjentów z ciężkim niedoborem sodu i (lub) zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, takich jak pacjenci przyjmujący duże dawki leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach po rozpoczęciu leczenia walsartanem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobór sodu i (lub) zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia walsartanem, na przykład poprzez zmniejszenie dawki leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej
U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone.
Krótkotrwałe podawanie walsartanu dwunastu pacjentom z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym wtórnym w stosunku do jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej nie wywołało żadnych znaczących zmian dotyczących hemodynamiki nerek, stężenia kreatyniny czy azotu mocznikowego we krwi (ang. *blood urea nitrogen*, BUN). Jednak w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się kontrolowanie czynności nerek.

Przeszczep nerki
Dotychczas brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki mitralnej albo kardiomiopatię przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, *HOCM*).

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs, ang. *Angiotensin II Receptor Antagonists*) w okresie ciąży. Jeżeli dalsze leczenie AIIRA nie jest uznawane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stan po świeżo przebytym zawale mięśnia sercowego
Jednoczesne stosowanie kaptoprylu z walsartanem nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści klinicznej, natomiast zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z jednym lub drugim lekiem stosowanym w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.1). Z tego względu jednoczesne stosowanie walsartanu i inhibitora ACE nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjenta po przebytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem, że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca
Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) może się zwiększyć, gdy walsartan jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego skojarzenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz walsartanu nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe skojarzenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych skojarzeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze pacjenta należy ściśle monitorowć.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE wiązało się z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie walsartanu może być związane z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II (ARB, ang. *angiotensin II receptor blocker*).

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

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

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system*, RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, ARB lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, ARB 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 tętnicze należy ściśle monitorować.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz ARB.

Zwiazane z indapamidem

Specjalne ostrzeżenia
W przypadku zaburzeń czynności wątroby, diuretyki tiazydowe mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń elektrolitowych, encefalopatię wątrobową, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. Podawanie diuretyku należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej.

Nadwrażliwość na światło
Odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło podczas stosowania tiazydów i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcje te pojawią się w trakcie leczenia, zaleca się jego przerwanie. W przypadku konieczności ponownego zastosowania leku moczopędnego, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie słońca lub sztucznego promieniowania UVA.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania
Stężenie sodu w osoczu
Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu, a następnie regularnie je kontrolować. Każde leczenie moczopędne może powodować hiponatremię, niekiedy z bardzo poważnymi następstwami. Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może początkowo przebiegać bezobjawowo, dlatego niezbędna jest regularne kontrola, która powinna być jeszcze częstsza u pacjentów w podeszłym wieku i z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Stężenie potasu w osoczu
Głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem tiazydów i tiazydopodobnych leków moczopędnych jest utrata potasu i hipokaliemia. Hipokaliemia może powodować zaburzenia mięśniowe. Zgłaszano

przypadki rabdomiolizy, głównie w przypadku ciężkiej hipokaliemii. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii (<3,4 mmol/l) szczególnie u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest większe, np.: u osób w podeszłym wieku, niedożywionych i (lub) leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą naczyń wieńcowych i niewydolnością serca. W takiej sytuacji hipokaliemia zwiększa kardiotoksyczność glikozydów naparstnicy oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Do grupy ryzyka należą także osoby z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy jest to zaburzenie wrodzone czy jatrogenne. Hipokaliemia, jak również bradykardia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, w szczególności potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu typu *torsades de pointes.*

Częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu jest konieczne we wszystkich opisanych powyżej sytuacjach. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia. W przypadku stwierdzenia hipokaliemii należy wyrównać niedobór potasu. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

Stężenie magnezu w osoczu
Wykazano, że tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Stężenie wapnia w osoczu
Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia i powodować niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc.
Stosowanie leku należy przerwać przed badaniami oceniającymi czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi
Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę szczególnie, gdy występuje u nich hipokaliemia.

Kwas moczowy
U pacjentów z hiperurykemią leczonych indapamidem może być zwiększona skłonność do napadów dny moczanowej.

Czynność nerek i leki moczopędne
Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub tylko w niewielkim stopniu zaburzona (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej 2,5 mg/dl, tj. 220 mikromol/l u osoby dorosłej). U osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy skorygować w zależności od wieku, płci i masy ciała.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu spowodowana lekiem moczopędnym, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Sportowcy
W przypadku sportowców należy wziąć pod uwagę fakt, że ten produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Wysięk naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta
Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą wysięk naczyniówkowy z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona

ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Leczenie w pierwszej kolejności polega na przerwaniu stosowania leku, tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 97 mg + 103 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu leczniczego Yndivan z innymi lekami. Ponieważ produkt leczniczy Yndivan zawiera walsartan i indapamid, wszelkie interakcje zidentyfikowane dla tych substancji indywidualnie mogą wystąpić w przypadku produktu leczniczego Yndivan.

Związane z walsartanem

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) z ARB, ACEI lub aliskirenem
Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, ARB 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).

Niezalecane skojarzenia

Lit
Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu we krwi. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu może się prawdopodobnie zwiększyć.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas lub inne substancje mogące zwiększyć stężenie potasu we krwi
Jeśli konieczne jest równoczesne stosowanie walsartanu i leku wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolę stężenia potasu w osoczu.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), włącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (>3 g/dobę) oraz nieselektywne NLPZ
W przypadku podawania antagonistów receptora angiotensyny II jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego też na początku leczenia zaleca się kontrolę czynności nerek oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Białka transportujące
Wyniki badań *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwytu OATP1B1/OATP1B3 i wątrobowego transportera wypływu MRP2. Kliniczne znaczenie tego badania jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwytu (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wypływu (np. rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na

organizm. Należy zastosować właściwą opiekę podczas rozpoczynania i kończenia jednoczesnego leczenia takimi lekami.

Inne
Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji walsartanu z następującymi lekami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

Związane z indapamidem

Skojarzenia leków, które nie są zalecane

Lit
Następuje zwiększenie stężenia litu w osoczu z objawami przedawkowania, tak jak w przypadku diety ubogosodowej (zmniejszone wydalanie litu z moczem). Jednak jeśli konieczne jest zastosowanie

leków moczopędnych, należy uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu i jeśli jest to konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

Skojarzenia leków, wymagające ostrożnego stosowania

Leki wywołujące torsades de pointes (ale nie tylko):
- klasa Ia leków przeciwarytmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid),
- klasa III leków przeciwarytmicznych (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid, bretylium),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
  - fenotiazyny (np. chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluperazyna),
  - benzamidy (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
  - butyrofenony (np. droperydol, haloperydol),
  - inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd);
- inne: beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyfloksacyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna.

Hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka zwiększającym ryzyko wystąpienia arytmii komorowych, zwłaszcza *torsade de pointes.*
Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia hipokaliemii i w razie konieczności skorygować steżenie potasu. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu i wykonać badanie EKG.
W przypadku hipokaliemii należy stosować leki, które nie powodują wystąpienia torsades de pointes.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (*podawane ogólnoustrojowo), w tym selektywne inhibitory COX-2, duże dawki kwasu salicylowego (≥3 g na dobę)*
Istnieje możliwość zmniejszenia działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu.
Istnieje też ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe). Od początku leczenia należy kontrolować czynność nerek oraz dbać o nawodnienie pacjenta.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)
Ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek, kiedy leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny rozpoczynane jest w sytuacji utrzymującego się niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

W przypadku *nadciśnienia tętniczego*, gdy wcześniejsze stosowanie leków moczopędnych mogło spowodować niedobór sodu, należy:
- odstawić lek moczopędny na 3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora ACE, a następnie, jeżeli to konieczne, powrócić do leczenia lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu;
- lub stosować małe początkowe dawki inhibitora ACE i stopniowo zwiększać dawkę.

U pacjentów z *zastoinową niewydolnością serca* leczenie należy rozpocząć bardzo małą dawką inhibitora ACE, jeżeli to możliwe po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu) przez pierwsze tygodnie leczenia inhibitorem ACE.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (iv.), gliko- i mineralokortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, środki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę
Ryzyko hipokaliemii jest zwiększone (działanie addycyjne).
Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i korygować je, szczególnie u pacjentów leczonych jednocześnie glikozydami naparstnicy.
Należy stosować środki przeczyszczające niepobudzające perystaltyki.

Baklofen
Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe.
Pacjent powinien pić odpowiednią ilość płynów; należy kontrolować czynność nerek na początku leczenia.

Glikozydy naparstnicy
Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy.
Należy kontrolować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG, a w razie konieczności zmodyfikować sposób leczenia.

Combinations requiring special care

Allopurynol
Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Skojarzenia leków wymagające rozważenia

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)
Uzasadnione kojarzenie tych leków, korzystne u niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG oraz jeśli konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina
Metformina zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej w wyniku czynnościowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem leków moczopędnych, a zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy u mężczyzn ze stężeniem kreatyniny większym niż 1,5 mg/l (135 μmol/l) i u kobiet ze stężeniem kreatyniny większym niż 1,2 mg/l (110 μmol/l).

Środki kontrastujące zawierające jod
U pacjentów odwodnionych w wyniku przyjmowania leków moczopędnych, ryzyko ciężkiej niewydolności nerek jest zwiększone, szczególnie, kiedy stosowane są duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed podaniem środka zawierającego jod, pacjenta należy nawodnić.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki
Zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe i ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

Wapń (sole wapnia)
Ryzyko hiperkalcemii spowodowane zmniejszonym wydalaniem wapnia z moczem.

Cyklosporyna, takrolimus
Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu bez zmian stężenia cyklosporyny we krwi nawet, jeśli nie występuje niedobór wody i (lub) sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podawane ogólnoustrojowo)
Zmniejszone działanie przeciwnadciśnieniowe (zatrzymanie wody i sodu w związku ze stosowaniem kortykosteroidów).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie były rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dla ryzyka związanego z zastosowaniem AIIRAs, podobne ryzyko może występować dla tej klasy leków. O ile kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży.
W przypadku stwierdzenia ciąży, AIIRAs należy natychmiast odstawić, i, jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.
Wiadomo, że stosowanie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży ma toksyczny wpływ na rozwój płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia); patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie".
W przypadku, gdy ekspozycja na AIIRAs miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki płodu.
Dzieci, których matki przyjmowały ARB podczas ciąży, należy dokładnie obserwować pod względem wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu.
Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie należy stosować produktu leczniczego Yndivan podczas karmienia piersią.

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania walsartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Zaleca się zastosowanie leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania indapamidu/metabolitów do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było związane ze zmniejszeniem, a nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Płodność
Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg/dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi, podanej w mg/m^2 (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Walsartan + indapamid może powodować różne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia krwi w indywidualnych przypadkach, zwłaszcza na początku leczenia. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uszeregowane według częstości występowania, zaczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją:
- bardzo często (≥1/10)
- często (≥1/100 do <1/10),
- niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100);
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000);
- bardzo rzadko (<1/10 000);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W kontrolowanych badaniach klinicznych z walsartanem u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ogólna częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna do grupy przyjmującej placebo oraz zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania działań niepożądanych nie wydawała się być związana z dawką, czasem trwania terapii, płcią, wiekiem czy rasą. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z walsartanem, doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu oraz w badaniach diagnostycznych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia indapamidem są hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób skłonnych do alergii i reakcji astmatycznych oraz wysypki grudkowo-plamkowe. W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów, przy czym u 4% pacjentów stężenie potasu wynosiło <3,2 mmol/l po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średni spadek stężenia potasu w osoczu wyniósł 0,23 mmol/l.
Większość działań niepożądanych dotyczących parametrów klinicznych i wyników laboratoryjnych zależy od dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**	
		Walsartan	**Indapamid**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna	-	Bardzo rzadko
	Leukopenia	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia	Nieznana	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza	Nieznana	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Często
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Nieznana	Niezbyt często
	Hipochloremia	-	Rzadko
	Hipomagnezemia	-	Rzadko
	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy	Nieznana	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często	Rzadko
	Wyczerpanie	-	Rzadko

	Ból głowy	-	Rzadko
	Parestezje	-	Rzadko
	Omdlenie	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Krótkowzroczność	-	Nieznana
	Niewyraźne widzenie	-	Nieznana
	Zaburzenia widzenia	-	Nieznana
	Ostra jaskra zamkniętego kąta	-	Nieznana
	Wysięk naczyniówkowy	-	Nieznana
Zaburzenia serca	Arytmia	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia *torsades de pointes* (potencjalnie śmiertelne) (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń	Nieznana	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	-	Niezbyt często
	Nudności	-	Rzadko
	Zaparcia	-	Rzadko
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Rzadko
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
	Ból brzucha	Niezbyt często	-
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy	Nieznana	-
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko
	Możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	Nieznana
	Zapalenie wątroby	-	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwości	-	Często
	Wysypka plamisto-grudkowa	-	Często
	Plamica	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana	Bardzo rzadko
	Pokrzywka	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
	Możliwość zaostrzenia przebiegu wcześniej występującego tocznia rumieniowatego układowego o ostrym przebiegu	-	Nieznana
	Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd	Nieznana	-

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	-	Nieznana
	Osłabienie mięśni	-	Nieznana
	Ból mięśni	Nieznana	Nieznana
	Rabdomioliza	-	Nieznana
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Niewydolność nerek	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Nieznana	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Wyczerpanie	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.	-	Nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i <3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Związane z walsartanem

Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, które może prowadzić do obniżonego poziomu świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie
Działania terapeutyczne zależą od czasu przyjęcia leku oraz typu i stopnia ciężkości objawów; stabilizacja układu krążenia jest tu sprawą zasadniczą.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i podawać mu środki zwiększające objętość krwi.
Walsartan nie może być usunięty z krążenia za pomocą hemodializy.

Związane z indapamidem

Objawy
Indapamid nie wykazuje działania toksycznego w dawkach do 40 mg, tj. około 27-krotnie większych niż dawki terapeutyczne.
Objawy ostrego zatrucia to najczęściej zaburzenie równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, wielomocz lub skąpomocz mogący przechodzić w bezmocz (z powodu hipowolemii).

Leczenie
Postępowanie początkowe obejmuje szybkie usunięcie przyjętej substancji poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego, a następnie przywrócenie równowagi wodno-elektrolitowej pod opieką lekarską.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) i leki moczopędne, kod ATC: C09DA03.

Walsartan

Mechanizm działania
Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT_1 przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT_2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje żadnej częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej.
Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, zwanej również kinazą II), która przekształca Ang I w Ang II i rozkłada bradykininę. Ponieważ nie ma wpływu na ACE oraz nie występuje nasilenie działania bradykininy czy substancji P, jest mało prawdopodobne, aby stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II było związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych porównujących walsartan z inhibitorem ACE, częstość wystąpienia suchego kaszlu była znacząco ($p<0,05$) mniejsza u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób przyjmujących inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie, występującym podczas terapii inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% otrzymujących diuretyk tiazydowy miało kaszel w porównaniu do 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE $p<0,05$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość akcji serca.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania dawek, działanie przeciwnadciśnieniowe jest widoczne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt jest zazwyczaj osiągany w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu.
Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. „nadciśnienia z odbicia" lub innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, wykazano, że walsartan zmniejszał wydalanie albumin z moczem. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniano zmniejszenie wydalania albumin z moczem (UAE, ang. *urinary albumin excretion*) podczas stosowania walsartanu (80–160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5–10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 mikrogramów/min; amlodypina: 55,4 mikrograma/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi i zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 mikromoli/l).
Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się (p<0,001) o 42% (–24,2 mikrogramów/min; 95% CI: –40,4 do –19,1) w przypadku walsartanu i o około 3% (–1,7 mikrogramów/min; 95% CI: –5,6 do 14,9) w przypadku amlodypiny, pomimo podobnego tempa obniżania ciśnienia krwi w obu grupach.
W badaniu DROP (ang. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dodatkowo zbadano skuteczność walsartanu w redukcji UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio = 102 mikrogramy/min; 20 700 mikrogramów/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 mikromoli/l). Pacjentom przydzielono losowo jedną z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę) i leczono przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu w celu zmniejszenia UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach znamienne zmniejszenie procentowe UAE, o 36% w porównaniu z wartością wyjściową przy dawce walsartanu 160 mg (95%CI: 22–47%) i o 44% w przypadku dawki walsartanu 320 mg (95%CI: 31–54%). Stwierdzono, że dawka 160–320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET przeprowadzono 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 (PChN) 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.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie
Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do poniżej 18 lat oraz 165 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 6 lat. Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych oraz otyłość były najczęstszymi schorzeniami potencjalnie przyczyniającymi się do nadciśnienia tętniczego u dzieci biorących udział w tych badaniach.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat i starszych
W badaniu klinicznym z udziałem 261 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali walsartan w postaci tabletki w dawce 10, 40 lub 80 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali walsartan w postaci tabletki w dawce 20, 80 i 160 mg na dobę (dawki małe, średnie i duże). Po 2 tygodniach walsartan obniżał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie krwi w sposób zależny od dawki. Ogólnie rzecz biorąc, trzy poziomy dawek walsartanu (niska, średnia i wysoka) istotnie obniżały skurczowe ciśnienie krwi odpowiednio o 8, 10 i 12 mmHg w stosunku do wartości wyjściowych. Pacjentów ponownie przydzielono losowo do grupy, która kontynuowała leczenie tą samą dawką walsartanu lub do grupy placebo. U pacjentów, którzy kontynuowali otrzymywanie średnich i dużych dawek walsartanu, skurczowe ciśnienie krwi w momencie minimalnego ciśnienia było o -4 i -7 mmHg niższe niż u pacjentów otrzymujących placebo.
U pacjentów otrzymujących małą dawkę walsartanu skurczowe ciśnienie krwi w momencie minimalnego ciśnienia było podobne do ciśnienia u pacjentów otrzymujących placebo. Ogółem, zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu było spójne we wszystkich podgrupach demograficznych.
W drugim badaniu klinicznym z udziałem 300 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do poniżej 18 lat, kwalifikujących się pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej tabletki walsartanu lub enalaprylu przez 12 tygodni. Dzieci o masie ciała od ≥18 kg do <35 kg otrzymywały walsartan w dawce 80 mg lub enalapryl w dawce 10 mg; dzieci o masie ciała od ≥35 kg do <80 kg otrzymywały walsartan w dawce 160 mg lub enalapryl w dawce 20 mg; osoby o masie ciała ≥80 kg otrzymywały walsartan w dawce 320 mg lub enalapryl w dawce 40 mg. Obniżenie skurczowego ciśnienia krwi było porównywalne u pacjentów otrzymujących walsartan (15 mmHg) i enalapryl (14 mmHg) (wartość p dla testu równoważności <0,0001). Spójne wyniki uzyskano dla rozkurczowego ciśnienia krwi, z obniżeniem odpowiednio o 9,1 mmHg i 8,5 mmHg w przypadku walsartanu i enalaprylu.
W trzecim, otwartym badaniu klinicznym z udziałem 150 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym, kwalifikujący się pacjenci (ciśnienie skurczowe ≥95. percentyla dla wieku, płci i wzrostu) otrzymywali walsartan przez 18 miesięcy w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji. Spośród 150 pacjentów uczestniczących w badaniu, 41 otrzymywało również jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Dawkowanie początkowe i podtrzymujące u pacjentów ustalano na podstawie ich kategorii wagowych. Pacjenci o masie ciała ≥18 do <35 kg, ≥35 do <80 kg i ≥80 do <160 kg otrzymywali 40 mg, 80 mg i 160 mg, a dawki zwiększano odpowiednio do 80 mg, 160 mg i 320 mg po tygodniu. Połowa włączonych pacjentów (50,0%, n=75) miała PChN, przy czym 29,3% (44) pacjentów miało PChN w stadium 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m^2) lub stadium 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m^2). Średnie obniżenie ciśnienia skurczowego wyniosło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (wartość wyjściowa 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z PChN (wartość wyjściowa 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez PChN (wartość wyjściowa 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których uzyskano ogólną kontrolę ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <95. percentyla), był nieznacznie wyższy w grupie z PChN (79,5%) w porównaniu z grupą bez PChN (72,2%).

Doświadczenie kliniczne u dzieci poniżej 6 lat
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem 291 pacjentów w wieku od 1 do 5 lat. Do badań tych nie włączono dzieci poniżej 1. roku życia.

W pierwszym badaniu z udziałem 90 pacjentów nie udało się wykazać zależności dawka-odpowiedź, ale w drugim badaniu z udziałem 75 pacjentów wyższe dawki walsartanu wiązały się z większym obniżeniem ciśnienia krwi.
Trzecie badanie było 6-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem mającym na celu ocenę zależności dawka-odpowiedź walsartanu u 126 dzieci w wieku od 1 do 5 lat z nadciśnieniem tętniczym, z przewlekłą chorobą nerek lub bez, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej dawkę 0,25 mg/kg lub 4 mg/kg masy ciała. W punkcie końcowym, obniżenie średniego skurczowego ciśnienia krwi (ang. MSBP, *Mean systolic blood pressure*)/średniego rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. MDBP, *Mean diastolic blood pressure*) przy walsartanie w dawce 4,0 mg/kg mc. w porównaniu z walsartanem w dawce 0,25 mg/kg mc.wyniosło odpowiednio 8,5/6,8 mmHg i 4,1/0,3 mmHg; ($p = 0,0157/p < 0,0001$). Podobnie, w podgrupie pacjentów z PChN również zaobserwowano obniżenie MSBP/MDBP przy walsartanie w dawce 4,0 mg/kg w porównaniu z 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/+1,3 mmHg).
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań produktu leczniczego Diovan we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży w niewydolności serca i niewydolności serca po niedawno przebytym zawale mięśnia sercowego. Informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży znajdują się w punkcie 4.2.

Indapamid

Mechanizm działania
Indapamid jest pochodną sulfonamidową, zawiera pierścień indolowy; farmakologicznie, podobny jest do grupy tiazydowych leków moczopędnych, które hamują reabsorpcję sodu w cewkach nerkowych warstwy korowej. Indapamid zwiększa wydalanie jonów sodowych i chlorkowych z moczem i w mniejszym stopniu zwiększa wydalanie jonów potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób ilość wydalanego moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Działanie farmakodynamiczne
Badania II i III fazy z wykorzystaniem indapamidu w monoterapii wykazały działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymujące się przez 24 godziny. Działanie to występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne było łagodnie nasilone.
Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu związane jest z poprawą podatności tętnic i zmniejszeniem tętniczkowego i całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.
Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.
Leki moczopędne tiazydowe i o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne plateau i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeżeli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano również, że indapamid:
- nie wpływa na metabolizm lipidów: triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL;
- nie wpływa na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan

Wchłanianie
Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2-4 godzinach w przypadku tabletek oraz po 1-2 godzinach w przypadku roztworu. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23% i 39%, odpowiednio po podaniu tabletek i roztworu. Ekspozycja ustrojowa i maksymalne stężenie walsartanu w osoczu są około 1,7- i 2,2-krotnie wyższe w przypadku roztworu w porównaniu do tabletek.
Posiłek obniża ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin od podania dawki, stężenie walsartanu

w osoczu jest podobne w obu przypadkach: po posiłku i na czczo. Zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy jednak znacząca klinicznie redukcja działania terapeutycznego, toteż walsartan może być podawany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 17 l po podaniu dożylnym, co wskazuje, że walsartan nie ulega rozległej dystrybucji w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami.

Metabolizm
Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji, jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% AUC dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieaktywny.

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

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, że ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek
Zgodnie z oczekiwaniami, substancja, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania walsartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie nie ma doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, dlatego walsartan należy stosować z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4). Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie można go usunąć za pomocą dializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Około 70% wchłoniętej dawki wydalane jest z żółcią, głównie w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega znaczącej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym lub umiarkowanym zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie prowadzono badań z walsartanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież
W badaniu z udziałem 26 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), którym podano pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnia dawka: od 0,9 do 2 mg/kg, z maksymalną dawką 80 mg), klirens walsartanu (l/h/kg) był porównywalny w grupie wiekowej od 1 do 16 lat i podobny do klirensu u dorosłych otrzymujących ten sam produkt.

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano stosowania leku u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min ani u dzieci dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu u tych pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci z klirensem kreatyniny >30 ml/min. Należy ściśle monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Indapamid

Wchłanianie
Część indapamidu uwalnia się szybko i jest całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie przyspiesza wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku. Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki występuje po ok. 12 godzinach. Wielokrotne podawanie dawek zmniejsza różnice w stężeniach występujących w surowicy pomiędzy dwiema dawkami. Występuje zmienność międzyosobnicza.

Dystrybucja
Wiązanie indapamidu z białkami osocza wynosi 79%. Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Stan stacjonarny jest osiągany po 7 dniach. Dawkowanie wielokrotne nie powoduje jego kumulacji.

Eliminacja
Wydalanie odbywa się głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22%) w postaci nieaktywnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Parametry farmakokinetyczne pozostają niezmienione u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walsartan
Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.
U szczurów podawanie dawek toksycznych dla matki (600 mg/kg/dobę) podczas ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia przeżycia potomstwa, zmniejszenia przyrostu masy ciała oraz opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwarcie przewodu słuchowego) (patrz punkt 4.6) u potomstwa. Takie dawki u szczurów (600 mg/kg/dobę) są około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o masie ciała 60 kg).
W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg masy ciała) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 i 600 mg/kg/dobę) są około 6 i 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o masie ciała 60 kg).
U małp szerokonosych po zbliżonych dawkach zmiany były podobne, choć cięższe, szczególnie ze strony nerek. Powodowały one nefropatię, która obejmowała zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny.
Przerost komórek aparatu przykłębuszkowego również zaobserwowano u obu gatunków. Stwierdzono, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małp szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego wydaje się nie mieć znaczenia.

Dzieci i młodzież
Codzienne doustne podawanie walsartanu noworodkom/młodym szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) w tak małych dawkach, jak 1 mg/kg/dobę (około 10–35% maksymalnej zalecanej dawki pediatrycznej wynoszącej 4 mg/kg/dobę w przeliczeniu na ekspozycję ogólnoustrojową) powodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Powyższe działania stanowią spodziewany, nadmierne

działania farmakologiczne inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II typu 1; takie działania obserwuje się u szczurów leczonych w ciągu pierwszych 13 dni życia. Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, który może czasami wydłużyć się do 44. tygodnia po zapłodnieniu. Szczury biorące udział w badaniu z młodymi szczurami otrzymywały walsartan do 70. dnia po urodzeniu, i nie można wykluczyć jego wpływu na dojrzewanie nerek (od 4. do 6. tygodnia po urodzeniu). Czynnościowe dojrzewanie nerek to proces ciągły, który trwa u ludzi w ciągu pierwszego roku życia. W związku z tym nie można wykluczyć znaczenia klinicznego u dzieci poniżej 1. roku życia, natomiast dane przedkliniczne nie wskazują na zagrożenie bezpieczeństwa u dzieci powyżej 1. roku życia.

Indapamid
Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.
Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8 000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.
Badania toksycznego wpływu na rozród nie wykazały toksycznego wpływu na zarodki ani działania teratogennego.
Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna (102)
Laktoza jednowodna (100 i 200)
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Hypromeloza typ 4000 cP
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka
Opadry Pink 03B34654:
- Hypromeloza typ 2910
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Makrogol PEG 400
- Żelaza tlenek, żółty (E 172)
- Żelaza tlenek, czerwony (E 172)
- Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 lub 90 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, zapakowanych w blistry z folii Aluminium/OPA/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
ul. Ks. Józefa Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Yndivan, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Pozwolenie nr 29600

Yndivan, 160 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Pozwolenie nr 29601

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2026 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.07.2026 r.