

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vabinxo, 160 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Vabinxo, 160 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu: okrągłe, obustronnie wypukłe dwuwarstwowe tabletki. Jedna warstwa jest jasnobrązowożółta, nakrapiana, z oznaczeniem VI2. Druga warstwa jest biała do żółtobiałej. Wymiary tabletki: średnica około 11 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vabinxo 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

Zalecana dobową dawką to jedna tabletka o podanej mocy.
Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vabinxo, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Vabinxo należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

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 Vabinxo, kiedy 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 Vabinox jest przeciwwskazany u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Vabinox nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vabinox u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Vabinox może być stosowany niezależnie od posiłków i należy popijać go wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stężenie potasu w osoczu

Nie jest wskazane równoczesne stosowanie 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.

Głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem tiazydów i tiazydopodobnych leków moczopędnych jest utrata potasu i hipokaliemia. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) 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 sodu w osoczu

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vabinox należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu, a następnie regularnie je kontrolować. Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu może początkowo nie dawać żadnych objawów, dlatego konieczna jest jego regularna kontrola. U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby kontrola powinna odbywać się jeszcze częściej (patrz punkty 4.8 i 4.9). Leki moczopędne mogą powodować niedobór sodu we krwi, co może mieć bardzo poważne następstwa. Hiponatremia z hipowolemią mogą prowadzić do odwodnienia i niedociśnienia ortostatycznego.

Z powodu współistniejącej utraty jonów chlorkowych może wystąpić wtórna wyrównawcza zasadowica metaboliczna: częstość i nasilenie tego działania jest niewielka.

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.

Zaburzenia czynności nerek

Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej poziomu 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku podczas oceny czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny w osoczu, należy wziąć pod uwagę wiek, płeć oraz masę 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.

Zwężenie tętnicy nerkowej

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną 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 funkcji hemodynamicznej nerek, stężenia kreatyniny czy azotu mocznikowego we krwi (ang. *blood urea nitrogen*, BUN). Jednakże, w związku z tym, że inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy

u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem, zaleca się kontrolę czynności nerek.

Przeszczep nerki

Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

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 walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Vabinox jest przeciwwskazany u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową, zwłaszcza w przypadku zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej. W takim przypadku, należy natychmiast przerwać podawanie leku moczopędnego.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym nie powinni być leczeni walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest nieaktywny.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Tak 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 z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (ang. HOCM).

Ciąża

Leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (ang. ARB) nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia ARB 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, ARB należy natychmiast odstawić i, jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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 Vabinox u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy i produktu Vabinox nie należy ponownie stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

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 krwi należy ściśle monitorować.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz ARB.

Nadwrażliwość na światło

Odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło podczas stosowania tiazydów i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcje te pojawiają 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.

Sportowcy

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

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką 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 z zamkniętym kątem przesączania 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 z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Powiązane 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 angiotensyny II jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto, jednoczesne stosowanie antagonistów 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 nośnika wychwyty OATP1B1/OATP1B3 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Kliniczne znaczenie tego badania jest nieznane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwyty (np. ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika 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.

Powiązane 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). 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:

- klasa Ia leków przeciwartmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopiryamid),
- klasa III leków przeciwartmicznych (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: fenotiazyny (np. chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluperazyna),
- benzamidy (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
- butyrofenony (np. droperydol, haloperydol),
- inne: (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscyna, winkamina podawana dożylnie).

Zwiększone ryzyko arytmii komorowych, głównie *torsades de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka). Hipokaliemii należy zapobiegać lub ją skorygować przed zastosowaniem tych leków. Należy kontrolować stężenia elektrolitów w osoczu i wykonywać badanie EKG. W przypadku hipokaliemii należy stosować leki, które nie powodują *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 hiponatremię, 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, jeśli to konieczne. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie glikozydy 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.

Jednoczesne stosowanie leków wymagające szczególnej ostrożności

Allopuryinol

Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

SkJARzenia leków wymagające rozważenia

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)

Uzasadnione koJARzenie tych leków, korzystne u niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub z cukrzycą).

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 pęłowych. Nie należy stosować metforminy u męzczyzn ze stężeniem kreatyniny większym niż 15 mg/l (135 µmol/l) i u kobiet ze stężeniem kreatyniny większym niż 12 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 o działaniu podobnym do imipraminy i 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 (ARB) podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie ARB 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 ARB, 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, ARB należy natychmiast odstawić, i, jeśli to właściwe, zastosować alternatywne leczenie.

Wiadomo, że stosowanie ARB 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 ARB 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 Vabinxo 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 powiązane 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/m² pc. (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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

- 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 $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych badaniach klinicznych 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 na rynek 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. Większość działań niepożądanych dotyczących parametrów klinicznych i wyników laboratoryjnych zależy od dawki.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Walsartan	Indapamid
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	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	-
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza	Nieznana	-
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	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	Nieznane	-
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy	Niezbyt często	Rzadko
	Ból głowy	-	Rzadko
	Parestezje	-	Rzadko
	Omdlenie	-	Nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>	Krótkowzroczność	-	Nieznana
	Niewyraźne widzenie	-	Nieznana
	Zaburzenia widzenia	-	Nieznana
	Jaskra ostra zamkniętego kąta	-	Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	-	Nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	Arytmia	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia <i>torsades de pointes</i> (potencjalnie śmiertelne) (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niedociśnienie tętnicze	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń	Nieznana	-
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel	Nieznana	-
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Wymioty	-	Niezbyt często
	Nudności	-	Rzadko
	Zaparcia	-	Rzadko
	Suchość błony śluzowej w jamie ustnej	-	Rzadko
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko
	Ból brzucha	Niezbyt często	-
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	Bardzo rzadko	-
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	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
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	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 toczenia rumieniowatego układowego o ostrym przebiegu	-	Nieznana
	Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd	Nieznana	-
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bóle mięśni	Nieznana	-
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>	Niewydolność nerek	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Nieznana	-
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie	Niezbyt często	Rzadko
<i>Badania diagnostyczne</i>	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

fax: +48 22 49-21-309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Związane z walsartanem

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

Związane z indapamidem

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), której objawami są nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, wielomocz lub skąpomocz mogący przechodzić w bezmocz (z powodu hipowolemii).

Leczenie

Związane z walsartanem

Działania terapeutyczne zależą od czasu przyjęcia leku oraz typu i stopnia ciężkości objawów; stabilizacja układu krążenia jest tu sprawą zasadniczą.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej na plecach oraz otrzymać środki zwiększające objętość krwi.

Walsartan nie może być usunięty z krążenia przy użyciu hemodializy.

Związane z indapamidem

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), leki złożone, 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 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 żadnej częściowej aktywności agonistycznej wobec 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 sercowo-naczyniowej.

Działanie farmakodynamiczne

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 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 ($P < 0,05$).

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.

Działanie farmakodynamiczne

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 wykazując działanie przeciwnadciśnieniowe.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Związane z walsartanem

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 osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania 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 osiągnięty 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 oraz cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, walsartan zmniejsza wydalanie albumin z moczem. Badanie MARVAL (ang. Micro Albuminuria Reduction with Walsartan) oceniało zmniejszenie wydalania albumin z moczem (ang. UAE) przy zastosowaniu

walsartanu (80-160 mg/dobę) w porównaniu do amlodypiny (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi < 120 µmol/l). Po 24 tygodniach, UAE zmniejszało się ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) w grupie z walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) w grupie z amlodypiną, pomimo podobnych wskaźników redukcji ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach.

W badaniu Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w redukcji UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem (RR = 150/88 mmHg) oraz cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio = 102 µg/min; 20-700 µg/min) oraz zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Pacjentów przydzielano do grup otrzymujących jedną z trzech dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę) podawanych przez 30 tygodni. Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu zmniejszającej UAE u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2. Po upływie 30 tygodni nastąpiło znaczne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do wartości wyjściowych dla dawki walsartanu 160 mg (95% przedział ufności: 22 do 47%) oraz o 44% dla dawki 320 mg (95% przedział ufności: 31 do 54%). Badanie wykazało, że dawki 160-320 mg walsartanu powodowały istotne klinicznie 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 Nephropathy 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 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.

Związane z indapamidem

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 ze zwiększeniem podatności tętnic i zmniejszeniu 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, 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 klirensiem 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 wydalone 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 ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 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

Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22%) w postaci nieczynnych 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 oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa 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 wagi oraz opóźnienia rozwoju (oddzielenie się małżowiny usznej i otwarcie przewodu słuchowego) (patrz punkt 4.6). 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 pc. (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 mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwono krwinkowych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Takie dawki u szczurów (200 i 600 mg/kgmc./dobę) są około 6 i 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjmuje się dawkę doustną 320 mg/dobę oraz pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małych 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 małych szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych przerost komórek aparatu przykłębuszkowego wydaje się nie mieć znaczenia.

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

Warstwa walsartanu

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Warstwa indapamidu

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Karbomery

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, w tekturowym pudełku.

Blister kalendarzykowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 28, 56 lub 84 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28488

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.07.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.05.2026