

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Valomindo 160 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Valomindo 160 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Ena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 1,5 mg indapamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Valomindo 160 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem: okrogle, bikonveksne, dvoslojne tablete. En sloj je rjavkasto rumene barve, lisast in ima oznako V12. Drugi sloj je bele do rumeno bele barve. Velikost tablete: premer približno 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Valomindo je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, pri katerih je krvni tlak že ustrezno urejen s sočasno uporabo valsartana in indapamida v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, vendar v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen dnevni odmerek je ena tableta ustrezne jakosti.
Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Valomindo, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Valomindo mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je treba vrednosti kreatinina v plazmi preračunati glede na starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike se lahko zdravi z zdravilom Valomindo, če imajo normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje.

Ledvična okvara

Pri hudo okvarjenem ledvičnem delovanju (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje.

Jetrna okvara

Zdravilo Valomindo je kontraindicirano pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro, z biliarno cirozo in pri bolnikih s holestazo (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Valomindo ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let. Varnost in učinkovitost zdravila Valomindo pri teh populacijah nista bili dokazani.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Valomindo je mogoče jemati neodvisno od obrokov. Zdravilo je treba jemati z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Blaga, zmerna ali huda okvara jeter, biliarna ciroza, holestaza ali jetrna encefalopatija.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Valomindo in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Huda okvara ledvic.
- Hipokaliemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Količina kalija v plazmi

Sočasno jemanje valsartana in kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo povečanje koncentracije kalija (heparin itd.), ni priporočeno. Koncentracije kalija je treba ustrezno spremljati.

Največje tveganje, ki nastane pri zdravljenju s tiazidnimi in sorodnimi diuretiki, je čezmerna izguba kalija s hipokaliemijo. Tveganje za pojav hipokaliemije ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) je treba preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah, in sicer pri starejših, pri bolnikih, ki so podhranjeni in/ali sočasno jemljejo več zdravil, bolnikih, ki imajo cirozo ter edem in ascites, bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo in srčnim popuščanjem. Pri teh bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost preparatov digitalisa in tveganje za nastanek aritmij.

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je bolezen prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija (kot tudi bradikardija) je torej dejavnik tveganja za nastop hudih aritmij, še posebej potencialno usodnih motenj srčnega ritma tipa *torsades de pointes*.

Pogostejše spremljanje koncentracije kalija v plazmi je potrebno v vseh zgoraj navedenih situacijah. Prvo meritev koncentracije kalija v plazmi je potrebno opraviti v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če opazimo hipokaliemijo, jo je treba odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Količina natrija v plazmi

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Valomindo.

Vrednost natrija v plazmi je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja z indapamidom in kasneje v rednih presledkih. Zmanjšanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatično, zato je redno merjenje nujno. Pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo morajo biti merjenja še pogostejša (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo.

Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Količina magnezija v plazmi

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Količina kalcija v plazmi

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Evidentna hiperkalcemija lahko nastane zaradi še neodkrita hiperparatiroidizma.

Zdravljenje je treba pred katerimkoli pregledom funkcije obščitničnih žlez prekiniti.

Glukoza v krvi

Pomembno je, da bolnikom s sladkorno boleznijo merimo glukozo v krvi, zlasti pri hipokaliemiji.

Sečna kislina

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Okvarjeno delovanje ledvic

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi manj kot 25 mg/l, tj. 220 µmol/l pri odraslih). Pri starejših bolnikih navedene vrednosti kreatinina v plazmi preračunamo glede na starost, telesno težo in spol.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, privede do zmanjšanja glomerulne filtracije. Ta lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima posledic pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja.

Stenoza ledvične arterije

Varnosti uporabe valsartana pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice niso ugotavljali.

Kratkotrajno zdravljenje z valsartanom pri dvanajstih bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije in renovaskularno hipertenzijo ni povzročilo pomembnih sprememb ledvične hemodinamike, serumskega kreatinina ali koncentracije sečninskega dušika v krvi (*blood urea nitrogen* – BUN). Vendar pa lahko druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, povečajo vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije, zato je med zdravljenjem bolnikov z valsartanom priporočeno spremljati ledvično funkcijo.

Presaditev ledvic

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi valsartana pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

Intestinalni angioedem

PI_Text105106_1	12.12.2025 - Updated: 12.12.2025	Page 4 of 19
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno z valsartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje z valsartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Jetrna okvara

Zdravilo Valomindo je kontraindicirano pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro, z biliarno cirozo in pri bolnikih solestazo (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. Diuretik je treba v tem primeru takoj prenehati dajati.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se ne smejo zdraviti z valsartanom, saj njihov sistem renin-angiotenzin ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri jemanju drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna pozornost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Angioedem v anamnezi

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Valomindo takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Valomindo (glejte poglavje 4.8).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Fotosenzitivnost

Pri jemanju tiazidov in njim sorodnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, priporočamo prenehanje zdravljenja. Če ocenite, da je potrebno ponovno jemanje diuretika, priporočamo, da bolnik zaščiti dele telesa, ki so izpostavljeni soncu ali umetnim žarkom UVA.

Športniki

PI_Text105106_1	12.12.2025 - Updated: 12.12.2025	Page 5 of 19
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Športnike je treba opozoriti na dejstvo, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezano z valsartanom

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), povzročena z antagonisti receptorjev angiotenzina II, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij:

Pri sočasni uporabi litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev II, vključno z valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu. Če je uporabljen tudi diuretik, se predvidoma lahko povečajo toksični učinki litija.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi nadomestki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge učinkovine, ki lahko povečajo koncentracijo kalija:

Če je ocenjeno, da je treba zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, jemati v kombinaciji z valsartanom, je priporočljivo spremljati koncentracijo kalija v plazmi.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili:

Pri sočasnem jemanju antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Poleg tega lahko sočasno jemanje antagonistov angiotenzina II in nesteroidnih protivnetnih zdravil poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic in povečanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati delovanje ledvic, bolnik pa mora piti zadosti tekočine.

Prenašalci:

Podatki iz raziskav *in vitro* kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (npr. rifampicina, ciklosporina) ali

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

izlivnega prenašalca (npr. ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prekinitvi sočasnega zdravljenja s takimi zdravili je treba temu nameniti ustrezno pozornost.

Drugo:

V študijah medsebojnega delovanja zdravil niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katero koli od naslednjih učinkovin: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom in glibenklamidom.

Povezano z indapamidom

Kombinacije, ki jih ne priporočamo

Litij:

Sočasno jemanje litija lahko povzroči povečanje koncentracije litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja, kot jih ugotavljamo pri prehrani brez natrija (zmanjšanje izločanja litija v urin). Če je uporaba diuretikov nujna, je treba skrbno spremljati vrednosti litija v plazmi in prilagajati odmerek.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes:

- antiaritmiki skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki: fenotiazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoroperazin),
- benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
- butirofenoni (droperidol, haloperidol),
- druge učinkovine: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v.

Povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja). Preden uvedemo to kombinacijo, je treba spremljati bolnika zaradi možnosti pojava hipokaliemije in jo po potrebi odpraviti. Potrebno je klinično spremljanje, spremljanje vrednosti elektrolitov v plazmi in EKG-ja. Uporabiti je treba zdravila, ki ob prisotnosti hipokaliemije ne povzročajo *torsades de pointes*.

Nesteroïdna protivnetna zdravila (sistemska), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2 in z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih (≥ 3 g/dan):

Možno zmanjšanje antihipertenzivnega učinka indapamida. Tveganje za pojav akutne ledvične odpoved pri bolnikih z dehidracijo (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnik naj zaužije dovolj tekočine; na začetku zdravljenja je treba spremljati ledvično delovanje.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE):

Ko začnemo zdravljenje z zaviralcem ACE, se pri bolnikih s predhodno čezmerno izgubo natrija (zlasti pri bolnikih z zožitvijo ledvične arterije) lahko pojavita nenadna hipotenzija in/ali akutna ledvična odpoved.

Pri bolnikih s hipertenzijo, pri katerih je predhodno zdravljenje z diuretikom povzročilo čezmerno izgubo natrija, je treba:

- prekiniti zdravljenje z diuretikom 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE in po potrebi ponovno uvesti diuretik, ki ne zadržuje kalija;
- ali dati zaviralec ACE v majhnih začetnih odmerkih in jih le postopoma povečevati.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je možno začeti z zelo majhnim odmerkom zaviralca ACE, najbolje po zmanjšanju odmerka sočasnega diuretika, ki ne zadržuje kalija.

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V prvih tednih zdravljenja z zaviralcem ACE je treba v vseh primerih spremljati ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi).

Druge učinkovine, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala.

Poveča se tveganje za nastanek hipokaliemije (aditivni učinek). Vrednosti kalija je treba spremljati in jih po potrebi urediti. Posebej je treba biti pozoren pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digitalis. Ti bolniki naj jemljejo nestimulantna odvajala.

Baklofen:

Povečan antihipertenzivni učinek.

Bolnik naj zaužije dovolj tekočine; na začetku zdravljenja je treba spremljati ledvično delovanje.

Preparati digitalisa:

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa.

Spremljati je treba vrednosti kalija, magnezija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno pozornost

Alopurinol:

Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Diuretiki, ki zadržujejo kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):

Čeprav so te kombinacije koristne za nekatere bolnike, lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljati je treba vrednosti kalija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Metformin:

Povečano tveganje za laktacidozo zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična odpoved, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Moškim z vrednostmi kreatinina v plazmi, večjimi od 15 mg/l (135 µmol/l), in ženskam z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) metformina ne smemo predpisovati.

Jodirana kontrastna sredstva:

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev.

Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva je treba bolnika rehidrirati.

Imipraminu podobni antidepressivi, nevroleptiki:

Poveča se antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (aditivni učinek).

Kalcij (sol):

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus:

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni čezmerne izgube vode ali natrija.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemski):

Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zadrževanje natrija in vode zaradi kortikosteroidov).

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšanje delovanja ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje), pri novorojenčku pa toksične učinke (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Uporaba zdravila Valomindo med dojenjem ni priporočljiva.

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zato uporaba valsartana med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost za sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Plodnost

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočen odmerek na osnovi

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost pri ljudeh ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinacija valsartan/indapamid lahko pri posameznih bolnikih povzroči različne reakcije na znižanje krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
- zelo redki ($< 1/10\,000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Povzetek varnostnega profila

V nadzorovanih kliničnih študijah z valsartanom pri bolnikih s hipertenzijo je bila pogostnost vseh neželenih učinkov primerljiva z njihovo pogostnostjo pri placebu in v skladu s farmakologijo valsartana. Kaže, da pogostnost neželenih učinkov ni povezana z velikostjo odmerka, trajanjem zdravljenja, spolom, starostjo ali raso. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z valsartanom, na podlagi izkušenj po začetku trženja zdravila in na podlagi laboratorijskih izvidov, so po organskih sistemih naštetih v spodnji preglednici.

Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z indapamidom so hipokaliemija, preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam, in makulopapulozni izpuščaji. Večina neželenih učinkov, ki se nanašajo na klinične ali laboratorijske parametre, je odvisnih od odmerka.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	valsartan	indapamid
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	agranulocitoza	–	zelo redki
	aplastična anemija	–	zelo redki
	hemolitična anemija	–	zelo redki
	levkopenija	–	zelo redki
	trombocitopenija	neznana pogostnost	zelo redki
	zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, nevtropenija	neznana pogostnost	–
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo	neznana pogostnost	–
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hiperkalcemija	–	zelo redki
	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	–	pogosti

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost	občasni
	hipokloremija	–	redki
	hipomagneziemija	–	redki
	povečana koncentracija kalija v serumu	neznana pogostnost	–
<i>Bolezni živčevja</i>	vrtočlavičica	občasni	redki
	glavobol	–	redki
	parestezija	–	redki
	sinkopa	–	neznana pogostnost
<i>Očesne bolezni</i>	miopija	–	neznana pogostnost
	zamegljen vid	–	neznana pogostnost
	okvara vida	–	neznana pogostnost
	glavkom zaprtega zakotja	–	neznana pogostnost
	odstop žilnice	–	neznana pogostnost
<i>Srčne bolezni</i>	aritmija	–	zelo redki
	torsade de pointes (lahko smrtne) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	–	neznana pogostnost
<i>Žilne bolezni</i>	hipotenzija	–	zelo redki
	vaskulitis	neznana pogostnost	–
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj	občasni	–
<i>Bolezni prebavil</i>	bruhanje	–	občasni
	navzea	–	redki
	zaprtje	–	redki
	suha usta	–	redki
	pankreatitis	–	zelo redki
	bolečine v trebuhu	občasni	–
	intestinalni angioedem	zelo redki	–
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	povečane vrednosti jetrnih testov, vključno s povečano koncentracijo bilirubina v serumu	neznana pogostnost	–
	nenormalno delovanje jeter	–	zelo redki
	možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru okvarjenega jetrnega delovanja (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	–	neznana pogostnost
	hepatitis	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	preobčutljivostne reakcije	–	pogosti
	makulopapulozni izpuščaji	–	pogosti
	purpura	–	občasni
	angioedem	neznana pogostnost	zelo redki
	urtikarija	–	zelo redki

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	toksična epidermalna nekroliza	–	zelo redki
	Steven Johnsonov sindrom	–	zelo redki
	možnost poslabšanja obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa	–	neznana pogostnost
	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	–	neznana pogostnost
	bulozni dermatitis, izpuščaj, srbenje	neznana pogostnost	–
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija	neznana pogostnost	–
<i>Bolezni sečil</i>	ledvična odpoved	neznana pogostnost	zelo redki
	povečana koncentracija kreatinina v serumu	neznana pogostnost	–
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	erektilna disfunkcija	–	občasni
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	občasni	redki
<i>Preiskave</i>	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	–	neznana pogostnost
	zvišanje vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4)	–	neznana pogostnost
	zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi (glejte poglavje 4.4)	–	neznana pogostnost
	zvišanje vrednosti jetrnih encimov	–	neznana pogostnost

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Povezano z valsartanom

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok.

Povezano z indapamidom

Indapamid ni toksičen pri odmerkih do 40 mg, kar je 27-kraten terapevtski odmerek. Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija), ki se kažejo kot slabost, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, lahko tudi vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje

Povezano z valsartanom

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov, pri tem je najbolj pomembno stabilizirati krvni obtok.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika poleči vznag in ustrezno povečati volumen krvi.

Ni verjetno, da bi se valsartan lahko izločil s hemodializo.

Povezano z indapamidom

Začetni ukrep naj bo hitra eliminacija zaužite učinkovine z izpiranjem želodca in/ali vnosom aktivnega oglja. Temu naj sledi vzpostavitev ravnovesja vode in elektrolitov v klinični ustanovi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), kombinacije, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBS) in diuretiki, oznaka ATC: C09DA03.

Valsartan

Mehanizem delovanja

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev za angiotenzin II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT1, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT1 z valsartanom lahko povečana koncentracija angiotenzina II v plazmi spodbudi nezasedene receptorje AT2, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT1. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT1 in ima veliko (približno 20 000-krat) večjo afiniteto za receptorje AT1 kot za receptorje AT2. Ni znano, da bi se valsartan vezal na receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Farmakodinamični učinki

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (ACE), ki je znana tudi kot kininaza II, to je encim, ki angiotenzin I spreminja v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih, ki so imeli med zdravljenjem z zaviralcem ACE v anamnezi suh kašelj, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so jemali valsartan, pri 19 % preiskovancev, ki so jemali tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so jemali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Indapamid

Mehanizem delovanja

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem in je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Deluje tako, da zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu.

Farmakodinamični učinki

Indapamid poveča izločanje natrija in kloridov z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija in magnezija. Tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Klinična učinkovitost in varnost

Povezano z valsartanom

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posameznega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerku. Po večkratnih odmerkih pride do znatnega znižanja krvnega tlaka v 2 tednih, v 4 tednih pa do največjega učinka, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka. Po nenadni prekinutvi jemanja valsartana ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v seču. V študiji o zmanjševanju mikroalbuminurije z valsartanom (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan, MARVAL) so zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion, UAE) zaradi jemanja valsartana (80 do 160 mg enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (5 do 10 mg enkrat na dan) ocenili pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost 58 let, 265 moških) in z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom 58 µg/min, v skupini z amlodipinom 55,4 µg/min) ter z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim ledvičnim delovanjem (koncentracija kreatinina v krvi < 120 µmol/l). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom v skupini, ki je jemala valsartan, zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % (–24,2 µg/min; 95-odstotni IZ: –40,4 do –19,1), v skupini, ki je jemala amlodipin, pa približno za 3 % (–1,7 µg/min; 95-odstotni IZ: –5,6 do 14,9), kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah.

V študiji o zmanjševanju proteinurije z valsartanom (Diovan Reduction of Proteinuria, DROP) so naprej proučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg) s sladkorno boleznijo tipa 2 in z albuminurijo (v povprečju 102 µg/min; v obsegu 20 do 700 µg/min) in z ohranjenim ledvičnim delovanjem (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 µmol/l). Bolniki so bili randomizirani v eno od treh skupin in so jemali 160, 320 ali 640 mg valsartana enkrat na dan 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih jemanja 160 mg valsartana je bila

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sprememba izločanja albumina z urinom značilno manjša za 36 % glede na izhodiščno vrednost (95-odstotni IZ: 22 do 47 %), po odmerku 320 mg valsartana pa za 44 % (95-odstotni IZ: 31 do 54 %). Ugotovili so, da 160–320 mg valsartana pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 klinično pomembno zmanjša izločanja albumina z urinom.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Povezano z indapamidom

Raziskave faze II in III z monoterapijo so pokazale, da ima indapamid antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Učinek je bil prisoten pri odmerkih z blagim diuretičnim delovanjem.

Antihipertenzivni učinek indapamida je povezan z izboljšanjem podajnosti arterij ter zmanjšanjem arteriolarnega in skupnega perifernega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih terapevtski učinek po določenem odmerku doseže plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Če je zdravljenje neučinkovito, se odmerek ne sme povečevati.

Raziskave kratkotrajnega, srednje dolgega in dolgotrajnega zdravljenja pri hipertenzivnih bolnikih so pokazale, da indapamid:

- ne vpliva na presnovo lipidov – trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL;
- ne vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, tudi pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan

Absorpcija

Valsartan doseže po peroralni uporabi največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah in v 1 do 2 urah po zaužitju raztopine. Njegova povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 % po zaužitju tablet in

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

39 % po zaužitju raztopine. Pri uporabi raztopine je sistemska izpostavljenost valsartanu 1,7-krat večja, njegova najvišja koncentracija v plazmi pa 2,2-krat višja kot pri uporabi tablet.

Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za približno 40 %, njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) pa za približno 50 %, vendar je približno 8 ur po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu približno 17 litrov, kar kaže, da se v tkiva porazdeli malo valsartana. Večina valsartana (94 do 97 %) se veže na serumske beljakovine, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Biološko se preoblikuje le malo valsartana, saj je le približno 20 % odmerka mogoče prestreči v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in skozi ledvice s sečem (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemske izpostavljenosti valsartanu kot pri mlajših, vendar se ni izkazalo, da bi bila ta razlika klinično pomembna.

Okvara ledvic

Kot lahko pričakujemo za učinkovino, katere ledvični očistek je samo 30 % celotnega plazemskega očistka, niso našli nikakršne povezave med delovanjem ledvic in sistemske izpostavljenosti valsartanu. Zato bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno (očistek kreatinina > 10 ml/min). Trenutno ni izkušenj o varni uporabi valsartana pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba pri teh bolnikih valsartan uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Ker se večina valsartana veže na plazemske beljakovine, ni verjetno, da bi se izločal med dializo.

Okvara jeter

Približno 70 % absorbiranega odmerka se izloči v žolču, večinoma v nespremenjeni obliki. Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri. Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so v primerjavi z zdravimi osebami opazili podvojitev izpostavljenosti (AUC). Vendar pa korelacije med koncentracijami valsartana v plazmi v primerjavi s stopnjo jetrne disfunkcije niso opazili. Študij z valsartanom pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso izvedli (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Indapamid

Absorpcija

Sproščena frakcija indapamida se hitro in v celoti absorbira skozi prebavni trakt. Zaužitje hrane nekoliko poveča hitrost absorpcije, na količino absorbiranega zdravila pa ne vpliva. Čas največje serumske koncentracije po enkratnem odmerku nastopi približno 12 ur po zaužitju zdravila. Večkratno jemanje zmanjša nihanje koncentracij v serumu med dvema odmerkoma. Obstajajo individualne

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

razlike med bolniki.

Porazdelitev

Indapamid je v 79 % vezan na plazemske beljakovine. Razpolovna doba izločanja iz plazme je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo po 7 dneh. Po dolgotrajnejšem jemanju ne pride do kopičenja indapamida.

Izločanje

Indapamid se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije se farmakokinetični parametri zdravila ne spremenijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij o farmakološki varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenem potencialu ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so odmerki, toksični za samičko, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem pri potomstvu povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (nepirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki (600 mg/kg/dan) so pri podganah približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi (preračunano iz mg/m²; izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V predkliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana sečnina v plazmi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki (200 in 600 mg/kg/dan) so pri podganah približno 6- in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi (preračunano iz mg/m²; izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile spremembe pri podobnih odmerkih podobne, vendar resnejše, še zlasti v ledvicah, kjer so bile podobne nefropatiji, vključno s povečano koncentracijo sečnine in povečano vrednostjo kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Kaže, da terapevtski odmerki valsartana pri ljudeh ne vplivajo na hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic.

Indapamid

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

Največji peroralno dani odmerki indapamida različnim živalskim vrstam (40 do 8000-kratni terapevtski odmerek) so povzročili poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. V študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, sta bila glavna simptoma zastrupitve, bradipneja in periferna vazodilatacija, povezana s farmakološkim delovanjem indapamida. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri samcih niti pri samicah podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sloj valsartana

mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Sloj indapamida

mikrokristalna celuloza
manitol
hipromeloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
karbomeri
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 tablet s prirejenim sproščanjem, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14, 28, 56 ali 84 tablet s prirejenim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03131/001-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z

PI_Text105106_1	12.12.2025 - Updated: 12.12.2025	Page 18 of 19
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 9. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 5. 2026