

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valomindo 80 mg/1,5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valomindo 80 mg/1,5 mg säädellysti vapauttavat tabletit

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 80 mg valsartaania ja 1,5 mg indapamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Valomindo 80 mg/1,5 mg säädellysti vapauttavat tabletit: Pyöreät, kaksoiskuperat kaksikerroksiset tabletit. Ensimmäinen kerros on vaaleanpunaisen kirjava, ja siinä on merkintä ”VII”. Toinen kerros on valkoinen tai keltavalkoinen. Tabletin mitat: halkaisija noin 11 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valomindo on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi aikuispotilaille sellaisen essentiaalisen hypertensioon hoitoon, joka on jo ennestään hallinnassa samanaikaisesti annettavilla valsartaanilla ja indapamidilla samoina annoksina kuin yhdistelmävalmisteessa, mutta erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti tiettyä vahvuutta kerran vuorokaudessa. Kiinteäannostuksinen yhdistelmähoito ei sovellu aloitushoidoksi.

Potilaan sairauden pitää olla hallinnassa samaan aikaan erillisinä tabletteina otettavien vaikuttavien aineiden pysyvillä annoksilla ennen Valomindo-hoitoon siirtymistä. Valomindo-annoksen pitää perustua yhdistelmänä otettujen erillisten vaikuttavien aineiden annoksiin ennen yhdistelmävalmisteeseen siirtymistä.

Jos annosta on tarpeen muuttaa, annostitus on tehtävä samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Iäkkäillä plasman kreatiniiniarvo on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Iäkkäitä potilaita voidaan hoitaa Valomindo-valmisteella, jos munuaisten toiminta on normaali tai vain hieman heikentynyt.

Munuaisten vajaatoiminta

Valomindo-valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa

(kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla. Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit tehoavat täysin vain, jos munuaisten toiminta on normaali tai heikentynyt vain vähäisessä määrin.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaaniannos saa olla enintään 80 mg. Valomindo-valmisteeseen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Valomindo-valmisteeseen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Valomindo-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa tässä populaatiossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Valomindo-tabletti voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan, ja se tulee ottaa veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi, kolestaasi tai hepaattinen enkefalopatia.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Valomindo-valmisteeseen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Hypokalemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Plasman kaliumpitoisuus

Valsartaanin samanaikaista käyttöä kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti kaliumpitoisuutta kohottavien aineiden (esim. hepariini) kanssa ei suositella. Kaliumpitoisuutta tulee seurata tarpeen mukaan.

Kaliumvaje ja hypokalemia ovat merkittäviä tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien aiheuttamia haittavaikutuksia. Hypokalemian ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) kehittyminen tulee estää riskiryhmiin kuuluvilla potilailla: iäkkäillä, henkilöillä, joiden ravitsemustila on heikentynyt ja/tai jotka käyttävät useita lääkkeitä samanaikaisesti, kirroosipotilailla, joilla on turvotusta ja askitesta, sekä sepelvaltimotautia ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näissä tilanteissa hypokalemia lisää digitalisvalmisteiden toksisuutta ja arytmiariskiä.

Potilaat, joilla on pidentynyt QT-aika (synnynnäinen tai iatrogeeninen) kuuluvat myös riskiryhmään. Hypokalemia ja bradykardia altistavat vakaville arytmioille, varsinkin hengenvaaralliselle kääntyvien kärkien takykardialle (torsades de pointes).

Näiden potilaiden plasman kaliumpitoisuutta tulee seurata tiheästi, ensimmäisen kerran jo ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Todettu hypokalemia tulee korjata. Seerumin pienen magnesiumipitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumipitoisuutta korjata.

Plasman natriumpitoisuus

Natrium- ja/tai nestevajaumus on korjattava ennen Valomindo-hoidon aloittamista.

Plasman natriumpitoisuus on mitattava ennen indapamidihoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Plasman natriumpitoisuuden pieneneminen voi olla aluksi oireetonta, joten

säännöllinen seuranta on siksi välttämätöntä. Iäkkäiden potilaiden ja kirroosipotilaiden natriumarvoja on seurattava vielä tiheämmin (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Kaikki diureetit saattavat aiheuttaa hyponatremiaa, joka saattaa joskus johtaa vakaviin seurauksiin. Hyponatremia ja hypovolemia saattavat aiheuttaa dehydraatiota ja ortostaattista hypotensiota.

Samanaikainen kloridi-ionihukka saattaa aiheuttaa sekundaarisen kompensatorisen metabolisen alkaloosin, jonka ilmaantuvuus on vähäistä ja vaikeusaste on lievä.

Plasman magnesiumpitoisuus

Tiatsidien ja niiden sukuisien diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Plasman kalsiumpitoisuus

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa vähäisen ja ohimenevän plasman kalsiumpitoisuuden suurenemisen. Huomattava hyperkalsemia saattaa johtua aiemmin toteamattomasta lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta.

Diureettihoito on lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Verensokeriarvot

Diabeetikkojen verensokeriarvojen seuranta on tärkeää, etenkin hypokalemian yhteydessä.

Virtsahappo

Indapamidihoidon saavien hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit ovat tehokkaita vain, jos munuaisfunktio on normaali tai lievästi heikentynyt (plasman kreatiniini < 25 mg/l eli < 220 μ mol/l aikuisilla). Iäkkäillä plasman kreatiniinipitoisuus tulee suhteuttaa ikään, painoon ja sukupuoleen.

Diureettihoito aiheuttaa hoidon alkuvaiheessa hypovolemiaa nesteen ja natriumin menetyksen vuoksi. Tämä johtaa glomerulaarisen filtraation vähenemiseen ja veren urea- ja plasman kreatiniinipitoisuus voi suurentua. Tällä ohimenevällä toiminnallisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkitystä henkilöille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, mutta se voi kuitenkin huonontaa potilaalla ennestään olevaa munuaisten vajaatoimintaa.

Munuaisvaltimostenosi

Valsartaanin käytön turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenosi tai ainoan munuaisen munuaisvaltimostenosi.

Kun valsartaania annettiin lyhytaikaisesti 12 potilaalle, joilla oli toisen munuaisen munuaisvaltimostenosista johtuvaa renovaskulaarista hypertensiota, munuaisten hemodynaamikassa, seerumin kreatiniiniarvoissa tai veren ureatyyppiarvoissa ei todettu mitään merkitseviä muutoksia. Muut reniiniangiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet saattavat kuitenkin suurentaa veren urea-arvoja ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on toisen munuaisen munuaisvaltimostenosi. Näin ollen on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa valsartaanihoidon aikana.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanihoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Maksan vajaatoiminta

Valomindo-valmisteiden käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa, sappikirroosia tai kolestaasia sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, sillä heidän reniiniangiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktivoitunut.

Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien suhteen, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja äänihuulten turvotusta, johon on liittynyt ilmesteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Valomindo-hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä Valomindo-hoitoa tule aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Valoherkkyys

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, hoito on suositeltavaa lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Urheilijat

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että valmisteen sisältämä lääkeaine saattaa antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään myopiaan ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää lääkehoito mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, voidaan joutua harkitsemaan pikaista lääkehoitoa tai kirurgista hoitoa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä:

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Yhdistelmät, joita ei suositella

Litium:

Litiumin ja ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien (mukaan lukien valsartaanin) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti. Litiumtoksisuuden riski saattaa oletettavasti kasvaa edelleen, jos käytössä on myös diureetti.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurentavat aineet:

Jos jonkin mahdollisesti kaliumpitoisuuksiin vaikuttavan lääkevalmisteiden käyttö yhdessä valsartaanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, plasman kaliumpitoisuuksien seuranta on aiheellista.

Yhdistelmät, joiden käyttö vaatii varotoimia

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mm. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet:

Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava teho voi heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös lisätä munuaistoiminnan huononemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumarvoja. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

Kuljettajaproteiinit:

In vitro -data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1/OATP1B3:n ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä tulee noudattaa riittävää varovaisuutta.

Muut:

Valsartaanilla ei ole todettu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

Indapamidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Litium:

Indapamidin ja litiumin yhteiskäyttö saattaa suurentaa plasman litiumpitoisuutta sekä aiheuttaa samanlaisia litiumyliannoksen oireita kuin suolattoman dieetin yhteydessä (vähentynyt litiumin

erittyminen virtsaan). Jos diureettien käyttöä pidetään välttämättömänä, plasman litiumpitoisuutta tulee seurata huolellisesti ja annostusta tarvittaessa muuttaa.

Yhdistelmät, joiden käyttö vaatii varotoimia

Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet:

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- tietyt psykoosilääkkeet:
fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini)
bentsamidit (esim. amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi)
butyrofenonit (esim. droperidoli, haloperidoli)
- muut lääkkeet (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini laskimoon, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, moksifloksasiini, vinkamiini laskimoon).

Näiden lääkkeiden yhteiskäytössä kammioperäisten rytmihäiriöiden, erityisesti *torsades de pointes* -takykardian riski on lisääntynyt (hypokalemia on riskitekijä). Mahdollinen hypokalemia tulee todeta ja tarvittaessa korjata, ennen kuin näiden yhdistelmien käyttö aloitetaan. Kliinistä tilaa, plasman elektrolyyttejä ja EKG:tä tulee seurata. Jos potilaalla on hypokalemiata, on käytettävä lääkkeitä, jotka eivät aiheuta *torsades de pointes* -takykardiaa.

Suun kautta otettavat tulehduskipulääkkeet (NSAID:it), mukaan lukien COX-2 selektiiviset tulehduskipulääkkeet sekä asetyyლისალისილიჰაპო suurina annoksina (≥ 3 g/vrk)

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus saattaa heikentyä. Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on olemassa nestehukasta kärsivillä potilailla (glomerulussuodatus vähentynyt). Tällaisessa tilanteessa potilaalle tulee antaa nestehoitoa, ja munuaisten toimintaa on seurattava hoidon alussa.

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjät

On olemassa äkillisen hypotension ja/tai akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski aloitettaessa ACE:n estäjähoitoa potilaalle, jolla on hyponatremia (erityisesti munuaisvaltimostenoosin yhteydessä).

Verenpainepotilailta, joille edeltävä diureettihoito on aiheuttanut natriumvajeen, on aiheellista joko:

- lopettaa diureetin käyttö 3 päivää ennen ACE:n estäjähoidon aloittamista ja jatkaa myöhemmin kaliumpitoisuutta laskevalla diureetilla, mikäli tarpeen
- tai aloittaa hoito pienellä ACE:n estäjäannoksella ja suurentaa annostusta hitaasti.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ACE:n estäjähoito tulee aloittaa hyvin pienellä annostuksella sen jälkeen, kun hypokaleemisen diureetin annostusta on tarvittaessa pienennetty.

Kaikkien ACE:n estäjähoitoa saavien potilaiden munuaistoimintaa (plasman kreatiniinia) tulee seurata ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Muut hypokalemiata aiheuttavat yhdisteet: amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit:

Hypokalemian riski on suurentunut (additiivinen vaikutus). Plasman kaliumarvoja on seurattava ja ne on tarvittaessa korjattava. Tämä on huomiotava etenkin samanaikaisen digitaalishoidon yhteydessä. Laksatiivina on käytettävä valmistetta, joka ei stimuloi suolta.

Baklofeeni:

Verenpainetta alentava vaikutus voimistuu.

Tällaisessa tilanteessa potilaalle tulisi antaa nestehoitoa ja munuaisten toimintaa on seurattava hoitoa aloitettaessa.

Digitalisvalmisteet

Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalisen toksisuuden vaikutuksille.

Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa muutettava.

Erityistä varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät

Allopurinoli:

Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta allopurinolille.

Muut huomioon otettavat lääkeaineyhdistelmät

Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni):

Vaikka yhdistelmäkäyttö on perusteltua tietyille potilaille, heillä saattaa silti esiintyä hypokaleemiaa tai hyperkaleemiaa (etenkin munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla). Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

Metformiini:

Metformiinista johtuvan maitohappoasidoosin riski suurenee, koska diureetteihin ja etenkin loop-diureetteihin liittyy munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan mahdollisuus. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät 15 mg/l (135 µmol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 µmol/l) naisilla.

Jodia sisältävä varjoaine:

Jos potilaalla on diureeteista johtuva nestevaje, äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, etenkin jos potilas saa suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän yhdisteen antamista.

Imipramiinin kaltaiset masennuslääkkeet ja neuroleptit:

Verenpainetta alentava vaikutus tehostuu ja ortostaattisen hypotension riski lisääntyy (additiivinen vaikutus).

Kalsium(suolat):

Hyperkalsemian riski, joka aiheutuu heikentyneestä kalsiumin eliminaatiosta virtsaan.

Siklosporiini, takrolimuusi:

Plasman kreatiniiniarvojen suurentumisen riski siklosporiinipitoisuuden säilyessä muuttumattomana myös ilman neste- tai natriumvajetta.

Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systemisesti annettuina):

Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikentyminen (kortikosteroidien aiheuttama nesteen ja natriumin kertyminen elimistöön).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. myös kohta 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskauden lopputulos). Pitkäkestoinen tiatsidialtistus kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi pienentää äidin plasmatilavuutta sekä heikentää kohdun ja istukan verenkiertoa, mistä saattaa aiheutua sikiön ja istukan iskemia ja kasvun hidastumista.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa indapamidilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Valomindo-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Koska ei ole olemassa tietoa valsartaanin käytöstä imetyksen aikana, valsartaanin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä.

Yliherkkyyttä sulfonamidijohdoksille ja hypokalemiaa saattaa esiintyä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Indapamidi on hyvin samankaltainen kuin tiatsididiureetit, joihin on imetyksen aikana liittynyt maidon erityksen vähenemistä tai jopa estyminen.

Hedelmällisyys

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa indapamidilla ei ole havaittu vaikutuksia naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valsartaani/indapamidi voi aiheuttaa erilaisia verenpaineen laskuun liittyviä reaktioita yksittäisissä tapauksissa, erityisesti hoidon alussa. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuisilla hypertensiopotilailla tehdyissä valsartaanin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten kokonaisesiintymistiheys oli samaa luokkaa kuin lumehoitoa käytettäessä ja vastasi valsartaanin farmakologiaa. Haittavaikutusten esiintymistiheys ei nähtävästi ollut yhteydessä annokseen eikä hoidon keston, eikä myöskään sukupuolella, iällä tai etnisellä taustalla havaittu olevan vaikutusta. Seuraavassa taulukossa esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina valsartaanin kliinisissä tutkimuksissa, valmisteen markkinoille tulon jälkeen ja laboratoriotutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset.

Yleisimmin raportoituja indapamidiin liittyviä haittavaikutuksia ovat hypokalemia, yliherkkyysreaktiot, lähinnä ihon yliherkkyysreaktiot potilailla, joilla on alttius allergialle ja astmaattisille reaktioille sekä makulopapulaarisille ihottumille. Suurin osa kliinisiin tai laboratoriotutkimuksiin liittyvistä haittavaikutuksista ovat annosriippuvaisia.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Valsartaani	Indapamidi
<i>Veri ja imukudos</i>	Agranulosytoosi	–	Hyvin harvinainen
	Aplastinen anemia	–	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia	–	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	–	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Tuntematon	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, neutropenia	Tuntematon	–
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyys, myös seerumitauti	Tuntematon	–
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyperkalsemia	–	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia (ks. kohta 4.4)	–	Yleinen
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Tuntematon	Melko harvinainen
	Hypokloremia	–	Harvinainen
	Hypomagnesemia	–	Harvinainen
	Seerumin kaliumarvojen suureneminen	Tuntematon	–
<i>Hermosto</i>	Kiertohuimaus (vertigo)	Melko harvinainen	Harvinainen
	Päänsärky	–	Harvinainen
	Parestesiat	–	Harvinainen
	Pyörtyminen	–	Tuntematon
<i>Silmät</i>	Myopia	–	Tuntematon
	Näön sumeneminen	–	Tuntematon
	Näkökyvyn heikentyminen	–	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	–	Tuntematon
	Silmän suonikalvon effuusio	–	Tuntematon
<i>Sydän</i>	Rytmihäiriöt	–	Hyvin harvinainen

	Torsade de pointes -takykardia (saattaa johtaa kuolemaan) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	–	Tuntematon
<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio	–	Hyvin harvinainen
	Vaskuliitti	Tuntematon	–
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Melko harvinainen	–
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Oksentelu	–	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	–	Harvinainen
	Ummetus	–	Harvinainen
	Suun kuivuminen	–	Harvinainen
	Haimatulehdus	–	Hyvin harvinainen
	Vatsakipu	Melko harvinainen	–
<i>Maksa ja sappi</i>	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, myös seerumin bilirubiiniarvojen suureneminen	Tuntematon	–
	Maksan toimintahäiriöt	–	Hyvin harvinainen
	Hepaattisen enkefalopatian ilmaantumisen mahdollisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	–	Tuntematon
	Hepatiitti	–	Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Yliherkkyysoireet	–	Yleinen
	Makulopapulaariset ihottumat	–	Yleinen
	Purppura	–	Melko harvinainen
	Angioedeema	Tuntematon	Hyvin harvinainen
	Urtikaria	–	Hyvin harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	–	Hyvin harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	–	Hyvin harvinainen
	Aikaisemman akuutin SLE-taudin (lupus erythematosus disseminatus) paheneminen	–	Tuntematon
	Valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)	–	Tuntematon
	Rakkulaihottuma, ihottuma, kutina	Tuntematon	–
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Myalgia	Tuntematon	–
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon	Hyvin harvinainen
	Seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen	Tuntematon	–
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Erektiohäiriö	–	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Tutkimukset</i>	Elektrokardiogrammissa QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	–	Tuntematon
	Suurentunut verensokeripitoisuus (ks. kohta 4.4)	–	Tuntematon

	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus (ks. kohta 4.4)	–	Tuntematon
	Suurentuneet maksaentsyymiarvot	–	Tuntematon

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu faasien II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Valsartaaniin liittyvät

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai sokkiin.

Indapamidiin liittyvät

Indapamidilla ei ole havaittu toksisuutta 40 mg:n annokseen saakka, joka on 27-kertainen annos hoitoannokseen nähden.

Akuutti myrkytys ilmenee etenkin neste- ja elektrolyytitasapainon häiriönä (hyponatremia, hypokalemia). Nämä ilmenevät myös pahoinvointina, oksenteluna, hypotensiona, lihaskouristuksina, huimauksena (vertigo), uneliaisuutena, sekavuutena, poly- tai oliguriana, joka voi kehittyä anuriaksi (hypovolemian seurauksena).

Hoito

Valsartaaniin liittyvät

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta. Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja verivolyymi tulee korjata.

Valsartaania ei todennäköisesti pystytä poistamaan hemodialyysin avulla.

Indapamidiin liittyvät

Ensihoitotoimenpiteenä on poistettava nieltä lääkeaine elimistöstä nopeasti mahahuuhtelun ja/tai lääkeliuoksen avulla, minkä jälkeen neste-/elektrolyytitasapaino palautetaan normaaliksi siihen

erikoistuneessa hoitoyksikössä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA03

Valsartaani

Vaikutusmekanismi

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT₁-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT₁-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT₂-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT₁-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT₁-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT₂-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormoni reseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ($p < 0,05$) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ($p < 0,05$).

Indapamidi

Vaikutusmekanismi

Indapamidi on indolirenkaan sisältävä, farmakologisesti tiatsididiureeteille sukua oleva sulfonamidijohdos, joka vaikuttaa estämällä natriumin reabsorptiota tubulusten kortikaalisissa osissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Indapamidi lisää natriumin ja kloridien erittymistä virtsaan sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin erittymistä lisäten siten virtsan muodostumista ja alentaen verenpainetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valsartaaniin liittyvät

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen. Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvia annoksia käytettäessä verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa, ja maksimaaliset

vaikutukset saavutetaan 4 viikossa ja säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkittävästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

Valsartaanihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D-tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes mellitus että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Indapamidiin liittyvät

Faasin II ja III tutkimuksissa on osoitettu verenpainetta alentavan tehon säilyvän monoterapiassa 24 tunnin ajan. Tämä havaitaan jo annoksilla, joiden diureettinen vaikutus on vähäinen.

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus liittyy valtimoiden komplianssin paranemiseen ja valtimoiden sekä perifeerisen kokonaisverisuonivastuksen vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien antihypertensiivinen vaikutus ei voimistu enää tietyn annostason jälkeen, mutta haittavaikutukset lisääntyvät edelleen. Annostusta ei saa siksi suurentaa suositeltua suuremmaksi, jos hoito ei tehoa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetauti sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä ja pitkäkestoinen indapamidihoito:

- ei häiritse lipidiaineenvaihduntaa: triglyseridit, LDL- ja HDL-kolesteroli
- ei heikennä hiilihydraattiaineenvaihduntaa edes diabetesta sairastavilla verenpainetautipotilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Valsartaani

Imeytyminen

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tableteilla 2–4 tunnissa ja oraaliuoksella 1–2 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on tableteilla keskimäärin 23 % ja oraaliuoksella keskimäärin 39 %. Oraaliuosta käytettäessä systeeminen altistus valsartaanille on noin 1,7 kertaa suurempi ja huippupitoisuus plasmassa noin 2,2

kertaa suurempi kuin tabletteja käytettäessä.

Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia (C_{\max}) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjiin mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Laskimoon annetun valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 17 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke ei jakaudu suuressa määrin kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti (94–97 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio

Valsartaanin biotransformaatio on melko vähäistä, sillä vain noin 20 % annoksesta eliminoituu metaboliittien muodossa. Plasmassa on todettu pieniä pitoisuuksia hydroksimetaboliittia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Eliminaatio

Valsartaanin eliminaatiokinetiikka on multiexponentiaalinen ($t_{1/2\alpha} < 1$ h ja $t_{1/2\beta}$ noin 9 h). Valsartaani eliminoituu lähinnä sapen kautta ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja munuaisteitse virtsaan (noin 13 % annoksesta) pääasiassa kanta-aineen muodossa. Laskimoon annetun valsartaanin puhdistuma plasmasta on noin 2 l/h ja sen munuaispuhdistuma noin 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on 6 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Systeemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vain 30 % valsartaanin kokonaispuhdistumasta plasmasta tapahtuu munuaisten kautta. Kuten voidaan siis olettaakin, systeeminen valsartaanialtistus ei korreloi munuaistoiminnan kanssa. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma > 10 ml/min). Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaanin käyttö turvallista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa. Näin ollen valsartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, eikä sitä todennäköisesti voida poistaa dialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Noin 70 % imeytyneestä annoksesta erittyy sappeen lähinnä kanta-aineen muodossa. Valsartaani ei biotransformoidu olennaisessa määrin. Altistuksen (AUC) todettiin kaksinkertaistuvan potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin henkilöihin. Plasman valsartaanipitoisuuksien ei kuitenkaan havaittu korreloivan maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Valsartaania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Indapamidi

Imeytyminen

Vapautunut indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ruokailu nopeuttaa imeytymistä hiukan, muttei vaikuta imeytyvän lääkeaineen määrään. Seerumissa huippupitoisuus saavutetaan noin 12 tunnissa kerta-annoksen jälkeen; toistuva anto vähentää pitoisuusvaihtelua seerumissa antokertojen välillä. Yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua.

Jakautuminen

Indapamidin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 79 %. Eliminaation puoliintumisaika on 14–24 tuntia (keskimäärin 18 tuntia). Vakaa tila saavutetaan 7 vuorokauden jälkeen. Jatkuva lääkitys ei johda kumuloitumiseen.

Eliminaatio

Indapamidi metaboloituu pääasiassa maksassa, ja alle 7 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena. Indapamidi erittyy inaktiivisina metaboliitteina pääasiassa virtsaan (70 % annoksesta) ja ulosteeseen (23 %).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Indapamidin farmakokineettiset parametrit eivät muutu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliniisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynaamikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hyperplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

Indapamidi

Indapamidilla tehdyt mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

Suurimmat eri eläinlajeille oraalisesti annetut annokset (40–8 000 kertaa hoitoannoksia suuremmat) ovat osoittaneet indapamidin diureettisten vaikutusten voimistumisen. Akuuttia toksisuutta selvittämissä kokeissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, tärkeimmät myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin. Esimerkiksi hengityksen hidastumista ja perifeeristä vasodilataatiota on esiintynyt.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta.

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valsartaanikerros

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Indapamidikerros

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli
Hypromelloosi
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Karbomeerit
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 tai 100 säädellysti vapauttavaa tablettia, pakkauksessa.

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al), kalenteripakkaus: 14, 28, 56 tai 84 säädellysti vapauttavaa tablettia, pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

43338

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valomindo 80 mg/1,5 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Valomindo 80 mg/1,5 mg tabletter med modifierad frisättning

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 80 mg valsartan och 1,5 mg indapamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning

Valomindo 80 mg/1,5 mg tabletter med modifierad frisättning: runda, bikonvexa tvåskiktstabletter. Ena skiktet är fläckigt ljusrosa, märkt med "VII". Andra skiktet är vitt till gulvitt. Tablettdimensioner: diameter cirka 11 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Valomindo är indicerat för behandling av essentiell hypertoni som substitutionsterapi hos vuxna patienter som är tillräckligt kontrollerade med valsartan och indapamid som ges samtidigt i samma dosnivå som i kombinationen, men som separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dagliga dosen är en tablett av den angivna styrkan. Fast doskombination är inte lämplig för initial behandling.

Innan byte till Valomindo ska patienten uppnått adekvat kontroll med stabil dosering av de enskilda läkemedlen tagna vid samma tillfälle. Dosen av Valomindo ska baseras på doserna av de enskilda substanserna i kombination vid tidpunkten för bytet.

Om det krävs en dosändring bör det ske genom individuell titrering av de enskilda substanserna i den fria kombinationen.

Särskilda populationer

Äldre

Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön. Äldre patienter kan behandlas med Valomindo om deras njurfunktion är normal eller endast lätt nedsatt.

Nedsatt njurfunktion

Behandlingen är kontraindicerad vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min). Tiazid och besläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg. Valomindo är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Valomindo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Valomindo har inte fastställts i dessa populationer.

Administreringssätt

Oral användning.

Valomindo kan tas med eller utan mat och bör tas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot andra sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros, kolestas eller hepatisk encefalopati.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Valomindo och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Svårt nedsatt njurfunktion.
- Hypokalemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Kaliumkoncentrationen i plasma

Samtidig användning av valsartan och kaliumtillsägg, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin, etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

Kaliumbrist och hypokalemi är signifikanta risker vid användning av tiazid och besläktade diuretika. Risken för utveckling av hypokalemi (< 3,4 mmol/l) måste förhindras hos vissa högriskgrupper inklusive äldre, undernärda patienter och/eller patienter som tar flera läkemedel, cirrotiska patienter med ödem och ascites samt patienter med kranskärslsjukdom och hjärtsvikt. I dessa situationer ökar hypokalemi hjärttoxiciteten hos digitalispreparat och risken för arytmier.

Personer med långt QT-intervall är också i riskzonen, oavsett om förlängningen är medfödd eller iatrogen. Hypokalemi och bradykardi är predisponerande faktorer för uppkomst av svåra arytmier, i synnerhet potentiellt dödlig torsades de pointes.

Mer frekvent övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma är nödvändigt i alla situationer som anges ovan. Den första mätningen av kaliumkoncentrationen i plasma ska utföras under den första veckan efter behandlingsstart.

Konstaterad hypokalemi måste korrigeras. Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.

Natriumkoncentration i plasma

Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Valomindo påbörjas.

Natriumkoncentration i plasma ska mätas innan behandlingen med indapamid påbörjas och regelbundet under behandlingen. Minskningen av natriumkoncentrationen i plasma kan till en början vara asymtomatisk och regelbunden övervakning är därför nödvändig. Äldre och cirrotiska patienter ska övervakas mer frekvent (se avsnitt 4.8 och 4.9). Alla diuretika kan orsaka hyponatremi, vilket ibland kan ha mycket allvarliga konsekvenser. Hyponatremi med hypovolemi kan orsaka dehydrering och ortostatisk hypotoni.

Samtidig förlust av kloridjoner kan leda till sekundär kompensatorisk metabolisk alkalos: incidensen och svårighetsgraden av denna effekt är liten.

Magnesiumkoncentration i plasma

Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Kalciumkoncentration i plasma

Tiazid och besläktade diuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka en lätt och övergående ökning av kalciumkoncentrationen i plasma. Påtaglig hyperkalcemi kan bero på tidigare oupptäckt hyperparatyreos.

Behandlingen ska avbrytas innan paratyreoideafunktionen undersöks.

Blodglukos

Övervakning av blodglukos är viktigt hos patienter med diabetes, särskilt i närvaro av hypokalemi.

Urinsyra

Benägenheten för giktanfall kan öka hos patienter med hyperurikemi som behandlas med indapamid.

Nedsatt njurfunktion

Tiazid och besläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt (kreatininkoncentration i plasma under 25 mg/l, dvs. 220 mikromol/l hos vuxna). Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön.

Diuretika kan i början av behandlingen orsaka hypovolemi på grund av förlust av vatten och natrium, vilket orsakar en minskning av glomerulär filtration. Detta kan leda till en ökning av blodurea och plasmakreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen betydelse hos personer med normal njurfunktion, men kan förvärra befintlig njurinsufficiens.

Njurartärstenos

För patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral stenos i en kvarvarande njure har säkerheten vid användning av valsartan inte fastställts.

Korttidsadministrering av valsartan till tolv patienter med renovaskulär hypertoni sekundärt till unilateral njurartärstenos gav inga signifikanta förändringar i renal hemodynamik, serumkreatinin eller urea i blodet. Andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet kan dock leda till stegring av urea i blodet och serumkreatinin hos patienter med unilateral njurartärstenos. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när dessa patienter behandlas med valsartan.

Njurtransplantation

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning av valsartan hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Valomindo är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Om leverfunktionen är nedsatt kan tiazidbesläktade diuretika orsaka hepatisk encefalopati, särskilt vid störningar i elektrolytbalansen. Administrering av diuretika måste stoppas omedelbart om detta inträffar.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med valsartan, eftersom deras reninangiotensinsystem inte är aktiverat.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom vid behandling med andra vasodilaterande medel ska särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisstenos eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (ARB) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ARB anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ARB avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Tidigare angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med valsartan. Vissa av dessa patienter hade tidigare fått angioödem med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare. Behandling med Valomindo bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och Valomindo bör inte ges igen (se avsnitt 4.8).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och ARB bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Ljusöverkänslighet

Fall av ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats med tiazider och tiazidbesläktade diuretika (se avsnitt 4.8). Om en ljusöverkänslighetsreaktion inträffar under behandlingen rekommenderas att behandlingen avbryts. Om återinsättande av diuretikabehandlingen anses nödvändigt, ska områden som utsätts för sol eller artificiellt UVA-ljus skyddas.

Idrottare

Idrottare bör notera att detta läkemedel innehåller en läkemedelssubstans som kan ge ett positivt resultat i dopingtest.

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom några timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära åtgärden är att avbryta behandlingen så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerbart. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan innefatta sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kopplat till valsartan

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) med ARB, ACE-hämmare eller aliskiren:

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium:

Reversibla ökning av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare, däribland valsartan. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum. Om ett diuretikum dessutom används, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna:

Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan, rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX 2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID:

När angiotensin II-receptorblockerare ges samtidigt som NSAID, kan den blodtryckssänkande effekten minska. Dessutom kan samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och höjning av serumkalium. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när behandlingen inleds, liksom adekvat hydrering av patienten.

Transportproteiner:

Data från studier *in vitro* visar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1/OATP1B3 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (t.ex. rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (t.ex. ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan. Iaktta därför lämplig omsorg vid insättning eller avslutande av samtidig behandling med sådana läkemedel.

Övriga:

Vid läkemedelsinteraktionsstudier med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med valsartan eller någon av följande substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

Kopplat till indapamid

Kombinationer som inte rekommenderas

Litium:

Samtidig användning kan höja litiumkoncentrationen i plasma och kan orsaka liknande symtom som vid litiumöverdos, såsom med en saltfattig diet (litiumutsöndringen via urinen reduceras). Om användningen av diuretika ändå är nödvändig ska litiumkoncentrationen i plasma följas noggrant och dosen ska vid behov justeras.

Kombinationer som kräver försiktighet

Läkemedel som inducerar Torsades de pointes:

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid),

- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- vissa antipsykotika:
fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
bensamider (t.ex. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol),
- övriga: bepridil, cisaprid, difemanil, intravenöst erytromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, intravenöst vinkamin.

Risken för kammararytmier, särskilt *torsades de pointes* är förhöjd (hypokalemi är en riskfaktor). Hypokalemi ska övervakas och vid behov korrigeras innan användningen av denna läkemedelskombination inleds. Klinisk uppföljning av elektrolyter i plasma och EKG. Om patienten har hypokalemi ska läkemedel användas som inte orsakar *torsades de pointes*.

Systemiskt använda NSAID-läkemedel även COX-2-selektiva hämmare, höga acetylsalicylsyradoser (≥ 3 g/dygn):

Den blodtryckssänkande effekten hos indapamid kan försvagas. Patienter med vätskebrist har risk för akut njursvikt (glomerulära filtrationen försvagas). Patienten ska hydreras och njurfunktionen ska följas då behandlingen inleds.

Angiotensinkonvertas (ACE) hämmare:

Risk för akut hypotension och/eller akut njursvikt då behandling med ACE-hämmare inleds hos patienter med natriumbrist (särskilt patienter med njurartärstenos).

Vid hypertension där tidigare diuretikabehandling kan ha orsakat natriumbrist är det viktigt:

- att antingen avbryta diuretikabehandlingen i tre dygn innan behandling med ACE-hämmare inleds och vid behov på nytt inleda behandling med diuretikumet som orsakat hypokalemi;
- eller att inleda behandlingen med ACE-hämmare med låga doser till en början och höja dosen gradvis.

Vid kongestiv hjärtsvikt inleds behandling med ACE-hämmare med en mycket låg dos efter att dosen av diuretikumet som orsakar hypokalemi vid behov har reducerats.

Vid alla dessa tillfällen ska njurfunktionen (kreatinivärden i plasma) följas under de första veckorna av behandling med ACE-hämmare.

Andra preparat som inducerar hypokalemi: amfotericin B (intravenöst), glukokortikoider och mineralkortikoider (systemisk administrering), tetrakosaktid, tarmstimulerande laxermedel. Risken för hypokalemi är förhöjd (additiv effekt). Kaliumnivåer i plasma ska följas och vid behov ska de korrigeras. Detta ska särskilt beaktas vid samtidig digitalisbehandling. Icke-stimulerande laxermedel ska användas.

Baklofen:

Den blodtryckssänkande effekten förstärks.

Patienten ska hydreras och njurfunktionen ska följas då behandlingen inleds.

Digitalispreparat:

Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis.

Övervakning av plasmakalium, plasmamagnesium och EKG rekommenderas och vid behov ska behandlingen ändras.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Allopurinol

Samtidig behandling med indapamid kan öka förekomsten av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Kombinationer som ska observeras

Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):

Även om kombinationsbehandling är befogat hos vissa patienter, kan de trots detta utveckla hypokalemi eller hyperkalemi (särskilt hos patienter med njursvikt eller diabetes). Kaliumkoncentrationen i plasma och EKG ska följas och behandlingen ska vid behov omprövas.

Metformin:

Risken för metformininducerad laktatacidos ökar, eftersom diuretika och särskilt loop-diuretika är förknippade med eventuell funktionell njursvikt. Metformin ska inte användas om kreatininnivån i plasma överstiger 15 mg/l (135 µmol/l) hos män och 12 mg/l (110 µmol/l) hos kvinnor.

Kontrastmedel som innehåller jod:

Vid vätskebrist på grund av diuretika är risken för akut njursvikt förhöjd, särskilt om höga doser av kontrastmedel som innehåller jod används. Vätskebehandling ska ges innan den joderade föreningen administreras.

Imipraminliknande antidepressiva och neuroleptika:

Förstärkt blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotension (additiv effekt).

Kalcium (salter):

Risk för hyperkalcemi, på grund av minskad utsöndring av kalcium i urinen.

Ciklosporin, takrolimus:

Risk för förhöjda kreatininnivåer i plasma då ciklosporinkoncentrationen förblir oförändrad, även när patienten inte har vätske- eller natriumbrist.

Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk administrering):

Försämrade blodtryckssänkande effekt (vätske- och natriumretention i kroppen på grund av kortikosteroider).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorblockerare (ARB) bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ARB är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga; en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för ARB men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med ARB anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ARB avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ARB under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi); se också avsnitt 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter". Om exponering för ARB förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ARB bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av indapamid i gravida kvinnor. Långvarig exponering för tiazid under graviditetens tredje trimester kan minska moderns plasmavolym och uteroplacentalt blodflöde, vilket kan orsaka fetoplacental ischemi och tillväxthämning.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Valomindo bör ej användas under amning.

Eftersom ingen information angående användning av valsartan under amning finns, rekommenderas inte valsartan utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det finns inte tillräckligt med information om indapamid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Överkänslighet mot sulfonamidderivat samt hypokalemi kan förekomma. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som har förknippats med minskad eller till och med hämmad mjölkutsöndring under amning.

Fertilitet

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honrättor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m² (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

Reproduktionstoxikologiska studier visade inga effekter på fertilitet hos hon- eller hanrättor (se avsnitt 5.3). Det förväntas inga effekter på fertilitet hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Valsartan/indapamid kan i enstaka fall orsaka olika reaktioner i samband med sänkning av blodtrycket, särskilt i början av behandlingen. Till följd av detta bör det tas i beaktande att yrsel eller trötthet kan förekomma vid framförande av fordon och användande av maskiner.

4.8 Biverkningar

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kontrollerade kliniska studier med valsartan hos vuxna patienter med hypertoni var den totala biverkningsincidensen jämförbar med placebo och överensstämmer med valsartans farmakologi. Incidensen av biverkningar föreföll inte ha samband med dosen eller behandlingens längd och visade inte heller något samband med kön, ålder eller etnisk folkgrupp. De biverkningar som rapporterats i kliniska studier med valsartan, från erfarenhet efter lansering och laboratorieresultat anges i nedanstående tabell efter organsystem.

De vanligast rapporterade biverkningarna för indapamid är hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos personer med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulösa hudutslag. Majoriteten av biverkningarna avseende kliniska eller laboratorieparametrar är dosberoende.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning	Vals artan	Indapamid
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Agranulocytos	–	Mycket sällsynta
	Aplastisk anemi	–	Mycket sällsynta
	Hemolytisk anemi	–	Mycket sällsynta
	Leukopeni	–	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta
	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, neutropeni	Ingen känd frekvens	–
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet inklusive serumsjuka	Ingen känd frekvens	–
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperkalcemi	–	Mycket sällsynta
	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	–	Vanliga
	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Hypokloremi	–	Sällsynta
	Hypomagnesemi	–	Sällsynta
	Ökning av serumkalium	Ingen känd frekvens	–
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vertigo	Mindre vanliga	Sällsynta
	Huvudvärk	–	Sällsynta
	Parestesi	–	Sällsynta
	Svimning	–	Ingen känd frekvens
<i>Ögon</i>	Myopi	–	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	–	Ingen känd frekvens
	Synnedstättning	–	Ingen känd frekvens
	Akut trångvinkelglaukom	–	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion	–	Ingen känd frekvens
<i>Hjärtat</i>	Arytmi	–	Mycket sällsynta
	Torsade de pointes (eventuellt fatal) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	–	Ingen känd frekvens
<i>Blodkär</i>	Hypotoni	–	Mycket sällsynta
	Vaskulit	Ingen känd frekvens	–
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Hosta	Mindre vanliga	–
<i>Magtarmkanalen</i>	Kräkningar	–	Mindre vanliga
	Illamående	–	Sällsynta
	Förstoppning	–	Sällsynta

	Muntorrhet	–	Sällsynta
	Pankreatit	–	Mycket sällsynta
	Buksmärt	Mindre vanliga	–
<i>Lever och gallvägar</i>	Förhöjda leverfunktionsvärden inklusive ökning av serumbilirubin	Ingen känd frekvens	–
	Onormal leverfunktion	–	Mycket sällsynta
	Risk för uppkomst av hepatisk encefalopati i samband med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	–	Ingen känd frekvens
	Hepatit	–	Ingen känd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Överkänslighetsreaktioner	–	Vanliga
	Makulopapulära utslag	–	Vanliga
	Purpura	–	Mindre vanliga
	Angioödem	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta
	Urtikaria	–	Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys	–	Mycket sällsynta
	Stevens-Johnsons Syndrom	–	Mycket sällsynta
	Möjlig försämring av existerande akut lupus erythematosus disseminatus	–	Ingen känd frekvens
	Ljusöverkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	–	Ingen känd frekvens
	Bullös dermatit, utslag, klåda	Ingen känd frekvens	–
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Myalgi	Ingen känd frekvens	–
<i>Njurar och urinvägar</i>	Njursvikt	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta
	Förhöjt serumkreatinin	Ingen känd frekvens	–
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Erektill dysfunktion	–	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Undersökningar</i>	Förlängd QT-tid på EKG (se avsnitt 4.4 och 4.5)	–	Ingen känd frekvens
	Ökad koncentration av glukos i blodet (se avsnitt 4.4)	–	Ingen känd frekvens
	Ökad koncentration av urinsyra i blodet (se avsnitt 4.4)	–	Ingen känd frekvens
	Förhöjda leverenzymmer	–	Ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under fas II och III-studier där indapamid 1,5 mg och 2,5 mg jämfördes, visade plasmakaliumanalys en dosberoende effekt av indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium <3,4 mmol/l observerades hos 10 % av patienterna och <3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium <3,4 mmol/l observerades hos 25 % av patienterna och <3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Kopplat till valsartan

Överdoser av valsartan kan ge uttalad hypotoni, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock.

Kopplat till indapamid

Ingen akut toxicitet har observerats vid doser upp till 40 mg indapamid, vilket är 27 gånger den terapeutiska dosen. Akut förgiftning visar sig speciellt som störningar i vätske- och elektrolytbalansen (hyponatremi, hypokalemi). Andra eventuella kliniska symtom innefattar illamående, kräkningar, hypotoni, kramper, yrsel, dåsighet, förvirring, polyuri eller oliguri eventuellt intill anuri (på grund av hypovolemi).

Behandling

Kopplat till valsartan

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symtomens typ och svårighetsgrad. Det är av störst vikt att cirkulationen stabiliseras. Om hypotoni uppstår ska patienten läggas ner och korrigerad av blodvolym ske.

Det är inte sannolikt att valsartan avlägsnas med hemodialys.

Kopplat till indapamid

Initiala åtgärder omfattar snabb eliminering av den intagna substansen genom magsköljning och/eller administrering av aktivt kol, följt av normalisering av vätske- och elektrolytbalansen på en lämplig vårdinrättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorblockerare (ARB), kombinationer, Angiotensin II-receptorblockerare och diuretika, ATC-kod: C09DA03

Valsartan

Verkningsmekanism

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II (Ang II)-receptorblockerare. Det verkar selektivt på AT₁-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT₁-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT₂-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT₁-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT₁-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT₁-receptorn än för AT₂-receptorn. Valsartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för kardiovaskulär reglering.

Farmakodynamisk effekt

Valsartan hämmar inte ACE (även kallat kininas II) som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är det osannolikt att angiotensin II-receptorblockerare är förknippade med hosta. I kliniska prövningar där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta signifikant ($p < 0,05$) lägre hos patienter som behandlades med valsartan (2,6 %) än hos patienter som behandlades med en ACE-hämmare (7,9 %). I en klinisk prövning på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare, förekom hosta hos 19,5 % av patienterna i prövningen som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ($p < 0,05$).

Indapamid

Verkningsmekanism

Indapamid är ett sulfonamidderivat med en indolring, farmakologiskt besläktad med tiaziddiuretika, som verkar genom att hämma reabsorptionen av natrium i det kortikala utspädande segmentet.

Farmakodynamisk effekt

Indapamid ökar utsöndringen av natrium och klorid i urinen, och i mindre utsträckning även utsöndringen av kalium och magnesium, vilket resulterar i ökad urinproduktion och antihypertensiv effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Kopplat till valsartan

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter oral administrering av engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, vilken är maximal inom 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering är den blodtryckssänkande effekten påtaglig inom 2 veckor och maximal effekt uppnås inom 4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket. Plötslig utsättning av valsartan har inte varit förknippad med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") när det gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebogruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Kopplat till indapamid

Fas II- och III-studier med monoterapi har visat att den antihypertensiva effekten varar i 24 timmar. Denna effekt ses redan vid doser med svag diuretisk effekt.

Indapamids antihypertensiva effekt är relaterad till en förbättring av arteriell compliance och en minskning av arteriell och total perifer resistans.

Indapamid minskar hypertrofi i vänster kammare.

Tiazid och besläktade diuretika har en viss dosnivå varefter den terapeutiska effekten inte längre ökar trots att biverkningarna fortsätter att öka. Dosen ska inte ökas om behandlingseffekt inte uppnås.

Vid kortvarig, medellång och långvarig användning hos hypertoni-patienter har det också visats att indapamid:

- inte stör lipidmetabolismen: triglycerider, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol;
- inte stör kolhydratmetabolismen ens hos hypertoni-patienter med diabetes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Valsartan

Absorption

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar med tabletter och 1–2 timmar med lösningen. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 % med tabletter och 39 % med lösningen. Den systemiska exponeringen och den maximala plasmakoncentrationen av valsartan är cirka 1,7 gånger respektive 2,2 gånger högre med lösningen jämfört med tabletterna.

När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration (C_{max}) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 timmar efter administrering är dock desamma med eller utan födointag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av valsartan är ca 17 liter, vilket indikerar att valsartan inte distribueras i vävnaderna i så stor utsträckning. Valsartan är i hög grad bundet till serumproteiner (94–97 %), främst serumalbumin.

Metabolism

Valsartan metaboliseras inte i så stor utsträckning, eftersom endast ca 20 % av dosen återfinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma i låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

Valsartan visar multiexponentiell avtagande kinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ timme och $t_{1/2\beta}$ ca 9 timmar). Valsartan elimineras främst via biliär utsöndring i feces (ca 83 % av dosen) och renal utsöndring i urinen (ca 13 % av dosen), främst som oförändrad substans. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance ca 2 liter/timme och dess njurclearance är 0,62 liter/timme (ca 30 % av totalclearance).

Valsartans halveringstid är 6 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

En något högre systemisk exponering för valsartan observerades hos vissa äldre patienter jämfört med yngre. Detta har dock inte visat sig ha någon klinisk betydelse.

Nedsatt njurfunktion

Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30 % av total plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan.

Dosjustering är därför inte nödvändig vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance >10 ml/min). Det finns för närvarande ingen erfarenhet av säker användning hos patienter med ett kreatininclearance <10 ml/min eller för patienter som får dialys. Därför ska valsartan användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4). Valsartan binds i hög grad till plasmaproteiner och avlägsnas sannolikt inte med dialys.

Nedsatt leverfunktion

Ungefär 70 % av den dos som absorberas elimineras via gallan, huvudsakligen i oförändrad form. Valsartan genomgår inte någon anmärkningsvärd biotransformation. En fördubbling av exponeringen (AUC) observerades hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. Ingen korrelation observerades dock mellan valsartankoncentrationer i plasma och graden av nedsatt leverfunktion. Valsartan har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Indapamid

Absorption

Indapamid som frisätts från produkten absorberas snabbt och fullständigt via mag-tarmkanalen. Intag av föda ökar absorptionshastigheten något, men påverkar inte mängden absorberat läkemedel.

Maximal koncentration i serum uppnås cirka 12 timmar efter intag av en enkeldos och vid upprepad administrering minskar variationen i serumkoncentrationen mellan två doser. Det förekommer intraindividuell variation.

Distribution

79 % av indapamid är bundet till plasmaproteiner. Halveringstiden för eliminering i plasma är 14–24 timmar (i genomsnitt 18 timmar). Steady state uppnås efter 7 dagar. Upprepad administrering leder inte till ackumulering.

Eliminering

Indapamid metaboliseras i stor utsträckning i levern; mindre än 7 % av dosen utsöndras som oförändrat läkemedel. Eliminering sker huvudsakligen via urinen (70 % av dosen) och avföringen (23 %) i form av inaktiva metaboliter.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

De farmakokinetiska parametrarna är oförändrade hos patienter med nedsatt njurfunktion

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Valsartan

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i plasma, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Liknande doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarigare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda urea- och kreatinivärden.

Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotoni, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

Indapamid

Indapamid har gett negativa resultat i tester avseende mutagena och karcinogena egenskaper. Vid de högsta doserna som administrerats oralt till olika djurarter (40 till 8 000 gånger den terapeutiska dosen) har en förstärkning av indapamids diuretiska egenskaper observerats. De viktigaste förgiftningssymtomen vid akuta toxicitetsstudier med indapamid administrerat intravenöst eller intraperitonealt var relaterade till den farmakologiska effekten av indapamid, dvs. bradypné och perifer vasodilation.

Reproduktionstoxikologiska studier visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Valsartanskiktet

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Indapamidskiktet

Mikrokristallin cellulosa

Mannitol

Hypromellos

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat
Karbomerer
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/A/PVC//A): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 eller 100 tabletter med modifierad frisättning, i en kartong.

Blister (OPA/A/PVC//A), kalenderförpackning: 14, 28, 56 eller 84 tabletter med modifierad frisättning, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43338

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.11.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.