

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valomindo 160 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Valomindo 160 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată

Fiecare comprimat conține valsartan 160 mg și indapamidă 1,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată

Valomindo 160 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată: rotunde, biconvexe, cu două straturi. Un strat este de culoare galben-marونی deschis, cu aspect pestriț, marcat cu „VI2”. Celălalt strat este de culoare albă până la alb-gălbui. Dimensiunile comprimatului: diametru de aproximativ 11 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Valomindo este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți care răspund adecvat la terapia cu valsartan și indapamidă administrate concomitent, în aceleași doze ca în combinație, dar sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doza zilnică recomandată este de un comprimat din concentrația dată.
Combinația cu doză fixă nu este recomandată pentru tratamentul inițial.

Înainte de a trece la tratamentul cu Valomindo, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente administrate concomitent. Doza de Valomindo trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării.

Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta trebuie efectuată prin titrarea individuală a componentelor din combinația liberă.

Grupe speciale de paciențiVârstnici

La vârstnici, concentrația de creatinină serică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții

vârstnici pot fi tratați cu Valomindo atunci când funcția renală este normală sau doar foarte puțin afectată.

Insuficiență renală

În insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut), tratamentul este contraindicat. Tiazidele și diureticele înrudite prezintă eficacitate maximă doar în cazul unei funcții renale normale sau doar foarte puțin afectată.

Insuficiență hepatică

Valomindo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, ciroză biliară și la pacienții cu coleastăz (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Valomindo nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Valomindo nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Valomindo poate fi luat independent de alimente și trebuie administrat cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, ciroză biliară, coleastăz sau encefalopatie hepatică.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4. și 4.6)
- Administrarea concomitentă a Valomindo cu medicamente care contin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Insuficiență renală severă.
- Hipokaliemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potasiul plasmatic

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a valsartanului cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, înlocuitori de sare cu potasiu sau cu alte medicamente pot determina o creștere a potasemiei (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar.

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este unul din riscurile majore ale tratamentului cu diuretice tiazidice și înrudite cu acestea. Riscul de instalare a hipokaliemiei ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) trebuie prevenit la anumite grupe populaționale cu risc crescut adică, pacienții vârstnici, subnutriți și/sau tratați cu mai multe medicamente, pacienții cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienții coronarieni și cei cu insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a digitalicelor și riscul de apariție a aritmiilor.

Pacienții cu un interval QT lung sunt, de asemenea, expuși riscului, indiferent dacă originea este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum și bradicardia reprezintă, sunt factori predispozanți în debutul aritmiilor severe iar, în particular, de tipul torsadei vârfurilor, potențial letală.

În toate cazurile de mai sus este necesară o monitorizare mai frecventă a concentrației plasmatice de potasiu. Primul control al concentrației plasmatice de potasiu trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului.

În caz de hipokaliemie, se recomandă corectarea acesteia. Hipokaliemia constatată în asociere cu o concentrație scăzută de magneziu seric poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care magneziul seric este corectat.

Sodiul plasmatic

Sodiul și/sau depleția de volum plasmatic trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu Valomindo. Concentrația plasmatică a sodiului trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului, apoi la intervale de timp regulate. Scăderea concentrației plasmatice de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, de aceea, este esențială monitorizarea la intervale de timp regulate, chiar mai frecventă în cazul pacienților vârstnici și cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică.

Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate conduce la alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

Magneziul plasmatic

S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite cu acestea, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Calciul plasmatic

Diureticele tiazidice și cele înrudite pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a concentrației plasmatice de calciu. Hipercalcemia manifestă se poate datora preexistenței unui hiperparatiroidism nediagnosticat.

Tratamentul trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

Glicemia

La pacienții cu diabet zaharat, monitorizarea glicemiei are importanță majoră, în special în prezența hipokaliemiei.

Acidul uric

Tendința de apariție a atacurilor de gută este mai frecventă la pacienții hiperuricemici tratați cu indapamidă.

Afectarea funcției renale

Diureticele tiazidice și cele înrudite prezintă eficacitatea maximă în caz de funcție renală normală sau alterată minimal (creatininemia sub 25 mg/l, sau 220 μmol/l la adulți). La vârstnici, creatininemia trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate corporală și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și sodiu indusă de diuretic la debutul tratamentului, determină o reducere a filtrării glomerulare, care poate duce la creșterea uremiei și creatininemiei. Această disfuncție renală tranzitorie nu prezintă consecințe pentru pacienții cu funcția renală normală, dar poate deteriora o insuficiență renală preexistentă.

Stenoza arterei renale

La pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoza arterei renale pe rinichi unic nu a fost stabilită siguranța utilizării valsartanului.

Administrarea de scurtă durată a valsartanului la doisprezece pacienți cu hipertensiune arterială renovasculară secundară unei stenoze renale unilaterale nu a indus nicio modificare semnificativă a hemodinamicii renale, a concentrațiilor plasmatice ale creatininei sau concentrațiilor plasmatice ale ureei (BUN). Cu toate acestea, deoarece medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron pot crește concentrațiile plasmatice ale ureei și creatininei la pacienții cu stenoză arterială renală unilaterală, se recomandă monitorizarea funcției renale a pacienților tratați cu valsartan.

Transplant renal

În prezent nu există date asupra siguranței utilizării valsartanului la pacienții cu transplant renal recent.

Insuficiență hepatică

Valomindo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, ciroză biliară

și la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

În caz de disfuncție hepatică, tiazidele și diureticele tiazidice pot determina apariția encefalopatiei hepatice, în special în cazul dezechilibrului electrolitic. În acest caz, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, deoarece sistemul lor renină-angiotensină nu este activat.

Stenoza valvei aortice și mitrale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Similar tuturor vasodilatoarelor, la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CHO), se recomandă precauție specială.

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARA II nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Antecedente de angioedem

Angioedemul, inclusiv edemul laringian și glotic, ce determină obstrucția căilor aeriene și/sau edemul feței, buzelor, faringelui, și/sau al limbii, a fost raportat la pacienții tratați cu valsartan; unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA. Tratamentul cu Valomindo trebuie întrerupt imediat la pacienții care dezvoltă angioedem, iar Valomindo nu mai trebuie readministrat (vezi pct. 4.8).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu tiazide și diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă reacțiile de fotosensibilitate apar în timpul tratamentului, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă readministrarea diureticului este absolut necesară, se recomandă protejarea suprafețelor cutanate expuse la lumina solară sau razele UV.

Sportivi

Se recomandă precauție la administrarea acestui medicament la sportivi, deoarece acesta conține o substanță activă ce poate produce reacții pozitive la testele antidoping.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ scădere a vederii sau durere oculară, cu debut acut, și pot apărea în decurs de câteva ore până la săptămâni de la administrarea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, pot fi luate prompt în considerare tratamente medicale sau

chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente alergice la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de valsartan

Blocajul dublu al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) cu ARAI, IECA sau aliskiren:

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiu:

În timpul utilizării concomitente de litiu și inhibitori ECA sau blocați ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv cu valsartan, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și creșteri ale toxicității acestuia. În cazul în care administrarea concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor concentrațiilor plasmatice ale litiului. Dacă se utilizează și un diuretic, riscul de toxicitate pentru litiu poate fi crescut în continuare.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare ce conțin potasiu, care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu:

Dacă este necesară utilizarea concomitentă de valsartan și medicamente care afectează concentrațiile plasmatice ale potasiului, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Utilizare concomitentă care necesită precauție

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective:

Administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina atenuarea efectului antihipertensiv. Mai mult, utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina creșterea riscului de agravare a funcției renale și o creștere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Prin urmare, se recomandă monitorizarea funcției renale la inițierea tratamentului, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Transportori:

Datele *in vitro* indică faptul că valsartanul este substrat metabolic al transportorului hepatic de influx OATP1B1/OATP1B3 și al transportorului hepatic de eflux MRP2. Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Administrarea concomitentă de inhibitori ai transportorului de influx (de exemplu, rifampicin, ciclosporin) sau transportorului de eflux (de exemplu, ritonavir) poate crește expunerea sistemică la valsartan. Se recomandă atenție adecvată la inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu astfel de medicamente.

Alte interacțiuni:

În studiile de interacțiune medicamentoasă cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic cu următoarele medicamente: cimetidină, warfarin, furosemidă, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

Legate de indapamidă

Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiu:

Creșterea concentrației plasmatică de litiu cu semne de supradozaj, ca în cazul unui regim desodat (scade excreția urinară de litiu). Cu toate acestea, dacă este necesară utilizarea unui diuretic, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozelor.

Combinatii care necesită precauție la utilizare

Medicamente care induc torsada vârfulor:

- antiaritmice de clasă Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- antiaritmice de clasă III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă),
- unele antipsihotice: fenotiazine (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină),
- benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă),
- butirofenone (droperidol, haloperidol),
- alte medicamente: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicin intravenos, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamină i.v.

Crește riscul aritmiilor ventriculare, în particular, a torsadei vârfulor (hipokaliemia reprezintă un factor de risc). Înaintea tratamentului asociat, se recomandă monitorizarea hipokaliemiei și, dacă este necesar, corectarea acesteia. De asemenea, este necesară monitorizarea clinică a electrolitemiei și a ECG. Se recomandă utilizarea unor medicamente care nu prezintă dezavantajul producerii torsadei vârfulor în prezența hipokaliemiei.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sistice, inclusiv inhibitorii selectivi COX-2, dozele mari de salicilați (≥ 3 g/zi):

Scădere posibilă a efectului antihipertensiv al indapamidei. Risc de insuficiență renală acută la pacienții deshidratați (prin scăderea filtrării glomerulare). Pacientul trebuie hidratat; la inițierea tratamentului, trebuie monitorizată funcția renală.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA):

La inițierea tratamentului cu IECA, la pacienții cu depleție sodică preexistentă (în particular la pacienții cu stenoza a arterei renale), poate apărea brusc hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală acută.

În cazul hipertensiunii arteriale, dacă tratamentul diuretic anterior a determinat depleție de sodiu, este necesară:

- fie întreruperea tratamentului diuretic cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu un inhibitor ECA și, dacă este necesar, reinițierea tratamentului diuretic cu un medicament care economisește potasiul;
- sau administrarea unei doze scăzute de inhibitor ECA și creșterea treptată a dozei.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă trebuie administrată o doză foarte scăzută de inhibitor ECA, de preferat după o reducere a dozei de diuretic care determină, concomitent, hipopotasemie.

În toate cazurile trebuie monitorizată funcția renală (creatininemia) în timpul primelor săptămâni de tratament cu un inhibitor ECA.

Alte medicamente ce produc hipokaliemie: amfotericin B (i.v.), gluco- și mineralo-corticoizi

(administrare sistemică), tetracosactid, laxativele stimulante.

Riscul de hipokaliemie este crescut (prin efect aditiv). Se recomandă monitorizarea potasemiei și corectarea acesteia la nevoie. Aceste măsuri se iau în considerare mai ales în cazul tratamentului digitalic administrat concomitent. Se vor utiliza laxative non-stimulante.

Baclofen:

Efect antihipertensiv crescut.

Pacienții trebuie să consume cantități suficiente de lichide; funcția renală va fi monitorizată la inițierea tratamentului.

Preparate digitalice:

Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia predispun la efectele toxice ale digitalicelor.

Monitorizarea potasiului plasmatic, a magneziului și a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

Combinatii care trebuie luate în considerare

Alopurinol

Tratamentul concomitent cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Combinatii care trebuie luate în considerare

Diuretice care economisesc potasiul (amiloridă, spironolactonă, triamterenă):

Chiar dacă asocierile raționale sunt utile, la anumiți pacienți poate apărea, totuși, hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Trebuie monitorizate potasemia și ECG și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.

Metformin:

Datorită insuficienței renale funcționale asociată cu diureticele, în special cu diureticele de ansă, metforminul poate determina acidoză lactică. Dacă creatininemia crește peste 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei, nu se recomandă administrarea metforminului.

Substanțe de contrast iodate:

La pacienții deshidratați datorită diureticelor, riscul de insuficiență renală acută este crescut, mai ales în cazul utilizării unor cantități mari de substanțe de contrast iodate.

Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrarea substanțelor de contrast iodate.

Antidepresive derivate de imipramină, neuroleptice:

Creșterea efectului antihipertensiv și a riscului de hipotensiune arterială ortostatică (prin efect aditiv).

Calciu (săruri):

Risc de hipercalcemie prin scăderea eliminării urinare a calciului.

Ciclosporin, tacrolimus:

Risc de creștere a creatininemiei, fără modificarea valorilor plasmaticice ale ciclosporinei, chiar și în condițiile unui raport normal apă/sodiu.

Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică):

Efectul antihipertensiv poate scădea (prin retenție de apă și sodiu determinată de corticosteroizi).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARA II, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARA II nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că tratamentul cu ARA II în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie); vezi, de asemenea, pct. 5.3 „Date preclinice de siguranță”.

Dacă expunerea la ARA II a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARA II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date sau datele sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate de cazuri de sarcină) din utilizarea indapamidei la femeile gravide. Expunerea prelungită la tiazide în al treilea trimestru de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern, precum și fluxul sanguin uteroplacentar, ceea ce poate cauza ischemie și încetinirea creșterii fetale.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

Alăptarea

Valomindo nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea valsartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea valsartanului și, este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau nou-născutului prematur.

Există informații insuficiente cu privire la excreția de indapamidă/metaboliților săi în laptele uman. Poate apărea hipersensibilitate la medicamentele derivate de sulfonamidă și hipokaliemie. Riscul pentru nou-născut/sugari nu poate fi exclus.

Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice, care au fost asociate, în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar suprimarea secreției lactate.

Fertilitatea

Valsartan nu prezintă efecte adverse asupra performanței reproductive la masculii sau femelele de șobolan, după administrarea unor doze de până la 200 mg/kg/zi, ceea ce reprezintă de 6 ori doza maximă recomandată la om, în mg/m² (calculule presupun utilizarea unei doze orale de 320 mg/zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au aratat nici un efect asupra fertilității la șobolanii femele și masculi (vezi pct 5.3).

Nu se așteaptă efecte asupra fertilității umane.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Valsartan/indapamida poate provoca reacții diferite legate de scăderea tensiunii arteriale în cazuri individuale, în special la începutul tratamentului. Când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie să luați în considerare faptul că pot apărea amețeală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice controlate cu valsartan la pacienți adulți cu hipertensiune arterială, incidența generală a reacțiilor adverse (RA) a fost comparabilă cu incidența în grupul la care s-a administrat placebo și

corespunde farmacologiei valsartanului. Incidența RA nu a părut să depindă de doză sau de durata tratamentului și, de asemenea, nici de sex, vârstă sau rasă. Reacțiile adverse (RA) raportate în urma studiilor clinice cu valsartan, a experienței de după punerea pe piață și a investigațiilor de laborator sunt enumerate mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse legate de tratamentul cu indapamidă sunt hipokaliemia, reacțiile de hipersensibilitate, în special dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astm bronșic și erupții cutanate tranzitorii maculopapulare. Majoritatea reacțiilor adverse în ceea ce privește parametrii clinici sau de laborator sunt dependente de doză.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Valsartan	Indapamidă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Agranulacitoză	-	Foarte rare
	Anemie aplastică	-	Foarte rare
	Anemie hemolitică	-	Foarte rare
	Leucopenie	-	Foarte rare
	Trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinemiei, scăderea hematocritului, neutropenie	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate, inclusiv boala serului	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Hipokaliemie (vezi pct.4.4)	-	Frecvente
	Hiponatremie (vezi pct.4.4)	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Hipocloremie	-	Rare
	Hipomagnezemie	-	Rare
	Creștere a potasiului seric	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Vertij	Mai puțin frecvente	Rare
	Cefalee	-	Rare
	Parestezie	-	Rare
	Sincopă	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări oculare</i>	Miopie	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută
	Tulburarea vederii	-	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări cardiace</i>	Aritmie	-	Foarte rare
	Torsada vârfulor (potențial letală) (vezi pct. 4.4. și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută

<i>Tulburări vasculare</i>	Hipotensiune arterială	-	Foarte rare
	Vasculită	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Vărsături	-	Mai puțin frecvente
	Greață	-	Rare
	Constipație	-	Rare
	Xerostomie	-	Rare
	Pancreatită	-	Foarte rare
	Durere abdominală	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Creșterea concentrației enzimelor hepatice, incluzând creșterea bilirubinemiei	Cu frecvență necunoscută	-
	Funcție hepatică anormală	-	Foarte rare
	Posibilitatea de apariție a encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Hepatită	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Reacții de hipersensibilitate	-	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii maculopapulare	-	Frecvente
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Urticarie	-	Foarte rare
	Necroliză toxică epidermică	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare
	Posibilă agravare a lupusului eritematos diseminat acut preexistent	-	Cu frecvență necunoscută
	Reacție de fotosensibilitate (vezi pct.4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită buloasă, erupție cutanată tranzitorie, prurit	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Insuficiență renală	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Creșterea creatininemiei	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Disfuncție erectilă	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Fatigabilitate	Mai puțin frecvente	Rare
	Prelungirea intervalului QT pe ECG (vezi pct. 4.4. și pct. 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
	Creșterea glicemiei (vezi pct. 4.4),	-	Cu frecvență

<i>Investigații diagnostice</i>			necunoscută
	Creșterea acidului uric plasmatic (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice		Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamida 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Legate de valsartan

Supradozajul cu valsartan poate determina hipotensiune arterială marcată, care poate induce scăderea nivelului conștienței, colaps circulator și/sau șoc.

Legate de indapamidă

Indapamida nu prezintă toxicitate până la doze de 40 mg, de aproximativ 27 ori doza terapeutică.

Semnele de supradozare acută sunt determinate de tulburările echilibrului hidroelectrolitic (hiponatremie, hipokaliemie). Clinic, pot surveni greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe musculare, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie, până la anurie (cauzată de hipovolemie).

Tratament

Legat de valsartan

Măsurile terapeutice depind de perioada care a trecut de la ingestie și tipul și severitatea simptomelor, stabilizarea circulatorie fiind de importanță majoră.

În caz de hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și trebuie efectuată corecția volemiei. Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

Legat de indapamidă

Măsurile inițiale de tratament includ eliminarea rapidă a substanței(lor) ingerate, prin lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune activ, urmată de reechilibrare hidroelectrolitică într-o unitate spitalicească.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA), combinații, blocați ai receptorilor angiotensinei II (BRA) și diuretice, codul ATC: C09DA03.

Valsartan

Mecanism de acțiune

Valsartanul este un antagonist specific, activ și potent al receptorului angiotensinei II (Ang II) cu administrare orală. Acționează selectiv asupra subtipului de receptor AT₁ care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute ale Ang II, după blocarea receptorului AT₁ prin valsartan, pot stimula receptorii liberi AT₂, care prezintă funcții antagoniste efectelor receptorilor AT₁ asupra vaselor sanguine. Valsartanul nu are nicio activitate parțial agonistă asupra receptorilor AT₁ și prezintă o afinitate mai mare (de aproximativ 20 000 ori) pentru receptorul AT₁, decât pentru receptorul AT₂. Valsartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară.

Efecte farmacodinamice

Valsartanul nu inhibă ECA (cunoscută și sub numele de kininaza II) care transformă Ang I în Ang II și degradează bradikina. Deoarece nu prezintă efect asupra ECA și nu potențează bradikina sau substanța P, antagoniștii angiotensinei II sunt puțin probabil asociați cu tusea. În studiile clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei uscate a fost semnificativ mai mică ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan, decât la cei tratați cu un inhibitor ECA (2,6%, comparativ cu 7,9%). Într-un studiu clinic la pacienți cu istoric de tuse uscată în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, 19,5% dintre subiecții în tratament cu valsartan și 19,0% dintre cei în tratament cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$).

Indapamidă

Mecanism de acțiune

Indapamida este un derivat sulfonamidic cu un inel indolic, înrudită farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea reabsorbției sodiului în segmentul cortical de diluție.

Efecte farmacodinamice

Indapamida crește excreția urinară de ioni de sodiu și clor și, în mai mică măsură, excreția ionilor de potasiu și magneziu, crescând, în acest fel, debitul urinar și exercitând o acțiune antihipertensivă.

Siguranță și eficacitate clinică

Legate de valsartan

Administrarea valsartanului la pacienți cu hipertensiune arterială determină scăderea acesteia, fără modificarea frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei singure doze orale, efectul antihipertensiv apare în decurs de 2 ore, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă peste 24 ore de la administrare. La administrarea unor doze repetate, efectul antihipertensiv este

substanțial prezent după 2 săptămâni, iar reducerea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4 săptămâni și se menține în timpul unui tratament îndelungat. În asociere cu hidroclorotiazida se obține o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiunea arterială de rebound sau alte evenimente adverse clinice.

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie s-a observat că valsartanul a redus excreția urinară de albumină. Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a evaluat reducerea excreției urinare a albuminei (EUA) cu valsartan (80-160 mg/o dată pe zi) și amlodipină (5-10 mg/o dată pe zi), la 332 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vârstă medie de 58 ani; 265 bărbați) cu microalbuminurie (valsartan: 58 μg/min; amlodipină: 55,4 μg/minut), cu tensiune arterială normală sau crescută și cu funcție renală păstrată (creatininemia <120 μmol/l). După 24 săptămâni de tratament, EUA a fost scăzută ($p<0.001$) cu 42% (-24,2 μg/min; 95% ÎI: -40,4 până la -19,1) în grupul valsartan și cu aproximativ 3% (-1,7 μg/minut; 95% ÎI: -5,6 până la 14,9) în grupul amlodipină, cu toate că viteza de reducere a tensiunii arteriale a fost asemănătoare în ambele grupuri.

Studiul Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) a continuat evaluarea eficacității valsartanului în reducerea EUA la 391 pacienți hipertensivi (TA=150/88 mmHg) cu diabet zaharat tip 2, albuminurie (valoare medie=102 μg/min; 20-700 μg/min) și funcție renală nemodificată (creatininemie medie = 80 μmol/l). Pacienții au fost distribuiți randomizat în trei grupuri de tratament cu 3 doze diferite de valsartan (160, 320 și 640 mg/o dată pe zi), iar durata tratamentului a fost de 30 săptămâni. Obiectivul studiului a fost determinarea dozei optime de valsartan pentru reducerea EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2. După 30 săptămâni, valorile procentuale ale EUA au fost reduse semnificativ cu 36% față de valorile de bază cu valsartan 160 mg (95%ÎI: 22 până la 47%), și cu 44% cu valsartan 320 mg (95%ÎI: 31 până la 54%). Concluzia a fost că valsartanul, în doze de 160-320 mg, a determinat reduceri clinic semnificative ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2 însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de

interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Legate de indapamidă

În studiile clinice de fază II și III în care s-a utilizat monoterapia, efectul antihipertensiv a fost de 24 ore. Acesta a fost prezent la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate ușoară.

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este legată de îmbunătățirea complianței arteriale și reducerea rezistenței periferice arteriolare și totale.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

După o anumită doză, tiazidele și diureticele înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, în timp ce efectele adverse continuă să crească. Doza nu trebuie crescută dacă tratamentul este inefficient.

Studiile cu tratamente de scurtă, medie și lungă durată la pacienții hipertensivi au arătat că indapamida:

- nu interferează cu metabolismul lipidelor: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride
- nu interferează cu metabolismul carbohidraților, chiar în cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valsartan

Absorbție

După administrarea orală a valsartanului, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 2-4 ore în cazul comprimatelor și după 1-2 ore în cazul soluției orale. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% în cazul comprimatelor și de 39% în cazul soluției orale. Expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă de valsartan este de aproximativ 1,7 ori și 2,2 ori mai mare în cazul soluției orale, comparativ cu comprimatele.

Alimentele scad expunerea (măsurată prin ASC) la valsartan cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că după 8 ore, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare în cazul administrării cu sau fără alimente. Scăderea ASC nu influențează semnificativ efectul terapeutic, prin urmare, valsartanul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

La starea de echilibru, volumul de distribuție al valsartanului administrat intravenos este de aproximativ 17 l, ceea ce arată că distribuția în țesuturi nu este importantă. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (94-97 %), mai ales de albuminele serice.

Metabolizare

Valsartanul nu este intens metabolizat, lucru dovedit prin procentul de metaboliți de aproximativ 20%.

În plasmă a fost identificat un hidroximetabolit, la concentrații scăzute (sub 10% din ASC a valsartanului).

Acest metabolit este inactiv farmacologic.

Eliminare

Valsartanul prezintă o cinetică multi-exponențială ($t_{1/2\alpha} < 1$ oră și $t_{1/2\beta}$ de aproximativ 9 ore). Valsartanul este eliminat prin excreție în materiile fecale (aproximativ 83% din doză) și pe cale renală, în urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemodificată. După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La unii pacienți vârstnici, activitatea antihipertensivă a valsartanului a fost mai mare decât la pacienții tineri; cu toate acestea, această diferență nu a avut vreo semnificație clinică.

Insuficiență renală

Așa cum era de așteptat în cazul unui medicament la care clearance-ul renal reprezintă numai 30% din clearance-ul plasmatic total, nu a fost observată o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei: > 10 ml/minut). În prezent, la pacienții cu clearance-ul creatininei < 10 ml/minut și la pacienții dializați nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea în siguranță a medicamentului, de aceea valsartanul trebuie utilizat cu precauție pentru acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4). Valsartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice și este puțin probabil să fie îndepărtat prin dializă.

Insuficiență hepatică

Aproximativ 70% din valsartan este eliminat prin bilă, în principal sub formă nemodificată. Valsartanul nu suferă nicio biotransformare notabilă. Aria de sub curba concentrațiilor plasmatice ale valsartanului în funcție de timp (ASC) a fost, în medie de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, în comparație cu voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, nu s-a observat o corelație între concentrațiile plasmatice de valsartan și gradul disfuncției hepatice. Administrarea valsartanului nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Indapamidă

Absorbție

Fracțiunea de indapamidă eliberată este rapid și aproape total absorbită din tractul gastrointestinal. Alimentele afectează ușor viteza de absorbție, dar nu influențează cantitatea de medicament absorbit. Concentrațiile plasmatice maxime apar la aproximativ 12 ore de la ingestia medicamentului. După atingerea concentrației plasmatice stabile, variațiile de concentrație între 2 doze sunt reduse. Există, totuși, variabilitate individuală între pacienți.

Distribuție

Indapamida se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 79%. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 14 - 24 ore (în medie 18 ore). Concentrațiile plasmatice stabile sunt atinse în 7 zile. Administrarea repetată nu produce acumularea indapamidei.

Eliminare

Eliminarea este predominant pe cale urinară (70%) și prin materiile fecale (22%), sub formă de metaboliți inactivi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Parametri farmacocinetici ai indapamidei nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Valsartan

Datele non-clinice din studiile convenționale asupra siguranței farmacologice, toxicității la doze repetate, genotoxicității și potențialului carcinogen nu au evidențiat vreun pericol deosebit pentru om.

Puii de șobolani din mame tratate cu doze toxice (600 mg/kg/zi) în timpul ultimului trimestru de gestație și în perioada de alăptare au prezentat o rată de supraviețuire ușor redusă, o creștere mai redusă în greutate și o ușoară întârziere a dezvoltării (detășare auriculară și deschiderea canalului extern) (vezi pct. 4.6). Dozele administrate la șobolan (600 mg/kg/zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate ca mg/m² suprafață corporală (calculule presupun o doză orală de 320 mg/zi, pentru un pacient de 60 kg).

În studiile non-clinice asupra siguranței farmacologice, dozele mari de valsartan (200 până la 600 mg/kg greutate corporală) administrate la șobolani au determinat o reducere a parametrilor hematologici eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit) și semne de modificare a hemodinamicii renale (concentrații plasmatice ușor crescute ale ureei și hiperplazia tubulilor renali, precum și bazofilie la masculi). Dozele administrate la

șobolan (200 și 600 mg/kg pe zi) sunt de aproximativ 6 și 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate ca mg/m² suprafață corporală (calculule presupun o doză orală de 320 mg/zi, pentru un pacient de 60 kg).

La marmosete, la doze similare, modificările au fost asemănătoare, însă mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au dus la nefropatie, cu creșterea valorilor concentrațiilor ureei și creatininei. La ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor aparatului juxtaglomerular. Toate modificările sunt atribuite acțiunii farmacologice a valsartanului, care determină hipotensiune prelungită, în special la marmosete. Pentru om, în cazul administrării dozelor recomandate de valsartan, hipertrofia celulelor aparatului juxtaglomerular nu pare a avea semnificație clinică.

Indapamidă

Testele cu indapamidă au arătat că nu posedă proprietăți mutagene sau carcinogene.

Dozele maxime de indapamidă administrate pe cale orală la diferite specii de animale (de 40 – 8 000 ori dozele terapeutice) au arătat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. Simptomele majore ale intoxicației apărute în studiile de toxicitate acută după administrare intravenoasă sau intraperitoneală au fost în relație cu acțiunea farmacologică a indapamidei, adică bradipnee și vasodilatație periferică.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au demonstrat embriotoxicitate și teratogenitate.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolanii masculi, nici la femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat de valsartan

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Strat de indapamidă

Celuloză microcristalină

Manitol

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Carbomeri

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 sau 100 comprimate cu eliberare modificată

Blistere (OPA-Al-PVC/Al) tip calendar: cutie cu 14, 28, 56 sau 84 comprimate cu eliberare modificată

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15560/2024/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024