

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg -tabletti sisältää 156,38 mg laktoosimonohydraattia ja 1,01 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).

Yksi kalvopäällysteinen Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg -tabletti sisältää 143,88 mg laktoosimonohydraattia ja 1,01 mg lesitiiniä (sisältää soijaöljyä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg: Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 18,9 x 7,5 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”V” ja toisella puolella merkintä ”H”.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg: Keltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, koko 18,9 x 7,5 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”V” ja toisella puolella merkintä ”H”. Tabletin toisella puolella ja tabletin sivuilla on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis on kiinteä yhdistelmävalmiste, joka on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan pelkällä valsartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -valmisteen suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa. On suositeltavaa titrata annos käyttämällä yhdistelmän vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina. Annostitraus tulee tehdä, jotta hypotension ja muiden haittavaikutusten riski pienenee. Suoraa siirtymistä vain yhden lääkkeen käytöstä yhdistelmävalmisteeseen voidaan harkita, jos potilaan verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan pelkällä valsartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla ja ratkaisu on kliinisesti asianmukainen, edellyttäen että kummankin vaikuttavan aineen annos titrataan suositusten mukaisesti.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoidolla saavutettava kliininen vaste tulee arvioida hoidon aloittamisen jälkeen. Jos verenpaine on edelleen liian korkea, annosta voidaan suurentaa suurentamalla jommankumman vaikuttavan aineen annosta aina maksimiannokseen saakka (valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg).

Verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa. Suurimmalla osalla potilaista maksimaalinen vaikutus havaitaan 4 viikossa. Kuitenkin osalla potilaista hoitovasteen saavuttaminen kestää 4 - 8 viikkoa, mikä tulee ottaa huomioon annosta titrattaessa.

Jos valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg -hoidosta ei 8 viikon kuluttua havaita olleen asianmukaista lisähyötyä, on harkittava jonkin muun verenpainelääkkeen lisäämistä hoitoon tai siirtymistä johonkin muuhun verenpainelääkkeeseen (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus (GFR)  $\geq$  30 ml/min). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Valsartan/Hydroklortiazid Actavis on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) ja anuria (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin maksimiannos on 80 mg (ks. kohta 4.4). Hydroklooritiatsidi-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Valmisteen sisältämän valsartaanin johdosta Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai sappikirroosi ja kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Valsartan/Hydroklortiazid Actavisin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

### Antotapa

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kera.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, sappikirroosi ja kolestaasi.
- Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), anuria.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia ja oireinen hyperurikemia.
- Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Seerumin elektrolyyttimuutokset

###### *Valsartaani*

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumpitoisuutta on seurattava asianmukaisesti.

###### *Hydroklooritiatsidi*

Tiatsididiureettihoitojen (myös hydroklooritiatsidihoidon) aikana on ilmoitettu hypokalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden tiheä seuranta on suositeltavaa. Tiatsididiureettien (myös hydroklooritiatsidin) käyttöön on liittynyt hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia. Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, lisäävät magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa hypomagnesemiaan. Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin eliminaatiota. Tämä voi aiheuttaa hyperkalsemiaa. Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttiarvojen säännöllinen seuranta on tarpeen.

##### Potilaat, joilla on nestehukka ja/tai natriumvaja

Tiatsididiureetteja kuten hydroklooritiatsidia käyttäviä potilaita tulee seurata neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden kliinisten merkkien varalta.

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevaja (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium ja/tai nestevaja on korjattava ennen Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoidon aloittamista.

##### Potilaat, joilla on vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta tai jokin muu tila, johon liittyy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän stimuloituminen

Potilailla, joiden munuaisten toiminta saattaa olla riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmästä (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen kongestiivinen vajaatoiminta), ACE:n estäjähoitoon on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa sekä harvoissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemia.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus. Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoidosta vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei ole riittävästi tietoa.

Näin ollen Valsartan/ Hydroklortiazid Actavis –hoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniini-angiotensini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi. Valsartan/ Hydroklortiazid Actavis –valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

#### Munuaisvaltimostenosi

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilaille, joilla on tois- tai molemmin puoleinen munuaisvaltimostenosi tai joiden ainoan munuaisen munuaisvaltimo on ahtautunut, sillä näiden potilaiden veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiinipitoisuus saattavat suurentua.

#### Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

#### Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreja käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on  $\geq 30$  ml/min (ks. kohta 4.2). Seerumin kalium-, kreatiini- ja virtsahappopitoisuuden seuranta on suositeltavaa, jos Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoitoa annetaan potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

#### Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko valsartaani/hydroklooritiatsidihoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

#### Maksan vajaatoiminta

Valsartan/Hydroklortiazid Actaviksen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tiatsideja tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa tai progressiivinen maksasairaus, sillä pienetkin muutokset neste- ja elektrolyyttitasapainossa voivat johtaa maksakoomaan.

#### Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja ääninelimen turvotusta, johon on liittynyt ilmäteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjät, käytön yhteydessä. Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoito tulee välittömästi lopettaa potilailta, joille kehittyy angioedeema eikä Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoitoa tule aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

#### Systeeminen lupus erythematosus (LED)

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

#### Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli-, triglyseridi- ja virtsahappopitoisuutta. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan tiedossa olevaa kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

#### Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

#### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytöistä (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

#### 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 aikanakin 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).

#### Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergiaa tai astma.

#### Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamideihin kuuluvan hydroklooritiatsidin käyttöön, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittymisessä.

#### 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.

Galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö  
Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Lesitiini

Tämä lääkevalmiste sisältää lesitiiniä. Potilaan, joka on yliherkkä maapähkinälle tai soijalle, ei tule käyttää tätä lääkettä (ks. kohta 4.3).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sekä valsartaaniin että hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

#### *Litium*

Litiumin ja ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Litiumtoksisuuden riski saattaa oletettavasti kasvaa käytettäessä Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -lääkettä, koska tiatsidit pienentävät litiumin munuaispuhdistumaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti.

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

#### *Muut verenpainelääkkeet*

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis saattaa voimistaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, vasodilaattorien, ACE:n estäjien, angiotensiinireseptorin salpaajien, beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja reniinin estäjien) vaikutusta.

#### *Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)*

Vasoaktiivisten amiinien aikaansaama vaste saattaa heikentyä. Tämän vaikutuksen klininen merkitys on epävarma eikä riittävä estämään niiden käyttöä.

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

NSAID-lääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa tehoa, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Valsartan/Hydroklortiazid Actaviksen ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi myös johtaa munuaistoiminnan huononemiseen ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Näin

ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

#### Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto ATR:n salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenilla

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

#### Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

#### *Kuljettajaproteiinit*

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

#### *Ei yhteisvaikutuksia*

Valsartaanilla tehdyissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa valsartaanilla ei ole todettu olevan mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Digoksiinilla ja indometasiinilla voi olla yhteisvaikutuksia Valsartan/Hydroklortiazid Actaviksen hydroklooritiatsidikomponentin kanssa (katso hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).

#### Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

#### *Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta*

#### *Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat seerumin kaliumpitoisuuksiin*

Hydroklooritiatsidin plasman kaliumpitoisuutta alentava vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä kaliumin virtsaan erittymistä lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, ACTH:n, amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihapon ja salisyylihappojohdosten kanssa. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä hydroklooritiatsidin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.4).

#### *Lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa*

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulee antaa varoen yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti luokan Ia ja III rytmihäiriölääkkeet ja jotkut psykoosilääkkeet.

#### *Seerumin natriumpitoisuuden vaikuttavat lääkkeet*

Diureettien seerumin natriumpitoisuutta alentava vaikutus voi voimistua yhteiskäytössä masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden, epilepsialääkkeiden jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

#### *Digitalisglykosidit*

Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille (ks. kohta 4.4).

#### *Kalsiumsuolat ja D-vitamiini*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsidiryhmän diureettien yhteiskäyttö kalsiumsuolojen kanssa saattaa aiheuttaa seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista potilailla, jotka ovat alttiita hyperkalsemialle (esim. hyperparatyreoosi, maligniteetit tai D-vitamiinivälitteiset tilat) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

#### *Diabeteslääkkeet (oraaliset diabeteslääkkeet ja insuliini)*

Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietokykyä. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohapposidoosin riskin.

#### *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

#### *Kihtilälääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)*

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

#### *Antikolinergiset aineet ja muut ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttavat valmisteet*

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Sen sijaan ruoansulatuskanavan motiliteettia tehostavat lääkkeet, kuten sisapridi, saattavat vähentää tiatsidiryhmän diureettien hyötyosuutta.

#### *Amantadiini*

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

#### *Ioninvaihtoresiinit*

Kolestyramiini ja kolestipoli heikentävät tiatsididiureettien, kuten hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämä voi johtaa tiatsididiureettien liian vähäisiin hoidollisiin vaikutuksiin. Hydroklooritiatsidin ja resiinin annostuksen porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen resiiniä tai 4 - 6 tuntia resiinin jälkeen, voi kuitenkin



mahdollisesti minimoida yhteisvaikutuksen.

#### *Sytotoksiset aineet*

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

#### *Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)*

Tiatsidit, kuten hydroklooritiatsidi, voimistavat luusto-lihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

#### *Siklosporiini*

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

#### *Alkoholi, barbituraatit ja narkootiset aineet*

Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö verenpainetta alentavien (esim. vähentämällä sympaattisen keskushermoston aktiivisuutta tai suoraan verisuonia laajentamalla) aineiden kanssa saattaa voimistaa ortostaattista hypotensiota.

#### *Metyylidopa*

Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti sekä metyylidopaa että hydroklooritiatsidia, on yksittäisissä tapauksissa ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiamia.

#### *Jodipitoiset varjoaineet*

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Valsartaani*

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 tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin 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. 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. kohta 5.3).

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).

#### *Hydroklooritiatsidi*

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

#### *Imetys*

Koska ei ole olemassa tietoa valsartaanin käytöstä imetyksen aikana, ja koska hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon, Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia Valsartan/Hydroklortiazid Actaviksen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa joskus esiintyä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset ja laboratoriolöydökset, joita esiintyi valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoitoa käyttäneillä potilailla useammin kuin lumeryhmässä, sekä yksittäisissä valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaduissa raporteissa ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset ja löydökset esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoidon aikana voi esiintyä myös haittavaikutuksia, joita ei tavattu kliinisten tutkimusten yhteydessä, mutta joita on havaittu, kun valmisteen sisältämiä vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

#### **Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaani/hydroklooritiatsidihoidossa**

<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>
--------------------------------------

Melko harvinaiset	Nestehukka
<u>Hermosto</u>	
Hyvin harvinaiset	Huimaus
Melko harvinaiset	Parestesia
Tuntematon	Pyörtyminen
<u>Silmät</u>	
Melko harvinaiset	Näön hämärtyminen
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	
Melko harvinaiset	Tinnitus
<u>Verisuonisto</u>	
Melko harvinaiset	Hypotensio
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	
Melko harvinaiset	Yskä
Tuntematon	Ei-sydänperäinen keuhkopöhö
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Hyvin harvinaiset	Ripuli
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Melko harvinaiset	Lihaskipu
Hyvin harvinaiset	Nivelkipu
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	
Melko harvinaiset	Väsymys
<u>Tutkimukset</u>	
Tuntematon	Seerumin virtsahappopitoisuuksien suureneminen, seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suureneminen, hypokalemia, hyponatremia, veren ureatyypipitoisuuden suureneminen, neutropenia

#### Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

Valmisteen jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoidon yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisten tutkimusten yhteydessä eikä valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

#### Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaanihoidossa

<u>Veri ja imukudos</u>	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombosytopenia
<u>Immuunijärjestelmä</u>	
Tuntematon	Muut yliherkkyys-/allergiareaktiot kuten seerumitauti
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	
Tuntematon	Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen, hyponatremia
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
<u>Verisuonisto</u>	
Tuntematon	Vaskuliitti
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	

Melko harvinaiset	Vatsakipu
<u>Maksa ja sappi</u> Tuntematon	Maksan toimintakoearvojen suureneminen
<u>Iho ja ihonalainen kudosis</u> Tuntematon	Angioedeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u> Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta

### Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa

Hydroklooritiatsidia on käytetty runsaasti vuosien ajan ja usein suurempina annoksina kuin Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -hoidon yhteydessä käytetään. Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu potilailla, jotka käyttivät tiatsidiureetteja kuten hydroklooritiatsidia ainoana lääkkeenä:

<u>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet</u> (myös kystat ja polyypit) Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
<u>Veri ja imukudos</u> Harvinaiset Hyvin harvinaiset Tuntematon	Trombosytopenia, johon liittyy joskus purppuraa Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta Aplastinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u> Hyvin harvinaiset	Yliherkkyysreaktiot
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u> Hyvin yleiset Yleiset Harvinaiset Hyvin harvinaiset	Hypokalemia, kohonneet veren rasva-arvot (pääasiassa suuremmilla annoksilla) Hyponatremia, seerumin magnesiumpitoisuuden pieneneminen, hyperurikemia Hyperkalsemia, kohonnut verensokeri, glukoosivirtsaisuus, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen Hypokloreeminen alkaloosi
<u>Psyykkiset häiriöt</u> Harvinaiset	Masentuneisuus, unihäiriöt
<u>Hermosto</u> Harvinaiset	Päänsärky, huimaus, parestesia
<u>Silmät</u> Harvinaiset Tuntematon	Näkökyvyn huononeminen Akuutti ahdaskulmaglaukooma
<u>Sydän</u> Harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt
<u>Verisuonisto</u> Yleiset	Posturaalinen hypotensio
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</u> Hyvin harvinaiset	Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<u>Ruoansulatuselimistö</u> Yleiset Harvinaiset	Ruokahaluttomuus, lievä pahoinvointi ja oksentelu Ummetus, epä mukava tunne ruoansulatuskanavan alueella,

Hyvin harvinaiset	ripuli Haimatulehdus
<u>Maksa ja sappi</u> Harvinaiset	Intrahepaattinen kolestaasi tai ikterus
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u> Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten vajaatoiminta
<u>Iho ja ihonalainen kudosis</u> Yleiset Harvinaiset Hyvin harvinaiset  Tuntematon	Nokkosihottuma ja muuntyyppiset ihottumat Valoherkkyys Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lupus erythematosuksen tyyppiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen Monimuotoinen punavihoittuma
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u> Tuntematon	Kuume, astenia
<u>Luusto, lihakset ja sidekudosis</u> Tuntematon	Lihaskramppit
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u> Yleiset	Impotenssi

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai sokkiin. Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin yliannoksen yhteydessä voi esiintyä myös seuraavia oireita ja merkkejä: pahoinvointi, uneliaisuus, hypovolemia ja elektrolyyttihäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy sydämen rytmihäiriöitä ja lihasspasmeja.

### Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta. Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää. Jos hypotensiota esiintyy,

potilas tulee asettaa selinmakuulle ja hänelle tulee antaa nopeasti suola- ja nestelisiä. Valsartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla, sillä se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Hydroklooritiatsidi pystytään kuitenkin poistamaan elimistöstä dialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 320 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 320/25 mg tai 320/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkittävästi enemmän (15,4/10,4 mmHg 320/25 mg ryhmässä ja 13,6/9,7 mg 320/12,5 mg ryhmässä) kuin 320 mg valsartaaniannos (6,1/5,8 mmHg). Myös 320/25 mg ja 320/12,5 mg ryhmien väliset erot systolisen verenpaineen alenemisessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen  $\geq$  10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkittävästi suurempi 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (75 %) ja 320/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (69 %) kuin 320 mg valsartaaniryhmässä (53 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan, todettiin, että 320/12,5 mg ja 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmät alensivat systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkittävästi enemmän (21,7/15,0 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä ja 24,7/16,6 mmHg 320/25 mg ryhmässä) kuin lumelääke (7,0/5,9 mmHg) ja vaikuttavat aineet erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiannos (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hydroklooritiatsidiannos (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniannos (13,7/11,3 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen  $\geq$  10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkittävästi suurempi 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (85 %) ja 320/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (83 %) kuin lumeryhmässä (45 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (60 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (66 %) ja 320 mg valsartaaniryhmässä (69 %).

Valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi seerumin kaliumpitoisuuden annosriippuvaista pienenemistä. Kaliumpitoisuuden pienenemistä esiintyi yleisemmin niillä potilailla, jotka saivat hydroklooritiatsidia annoksella 25 mg kuin niillä, jotka hoidettiin 12,5 mg:n annoksella. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa valsartaanin kaliumia säästävä vaikutus tasapainotti hydroklooritiatsidin kaliumpitoisuutta alentavaa vaikutusta.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon mahdollista suotuisaa vaikutusta kardiovaskulaarimortaliteettiin ja -morbidityteettiin ei toistaiseksi tunneta. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen hydroklooritiatsidihoito pienentää

kardiovaskulaarimortaliteetin ja -morbiditeetin riskiä.

### Valsartaani

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II –reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT1-alatyypin, 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 hormonireseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

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 bradykiniiniin 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). Erääseen kliniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 % :lla valsartaania ja 19,0 % :lla tiatsidiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ( $p < 0,05$ ).

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. Toistuvan annostelun aikana kaikkien annosten maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 2–4 viikon kuluessa. Vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

Valsartaanihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä häiritseviä tapahtumia. Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80 - 160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5 - 10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuria (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini  $< 120$  mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni ( $p < 0,001$ ) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa. DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuria (keskiarvo 102 mikrog/min, 20 - 700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan

erittyvää albumiinimäärää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkittävästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160 - 320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinimäärää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

#### 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 tai kardiovaskulaarisiin 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 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.

#### Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliossa kiemuratiehyessä.

Munuaiskuoreessa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  -kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla  $\text{Cl}^-$  -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismiin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityös lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee. Reniini-aldosteroniyhteys välittyy angiotensiini II:n kautta. Kun potilas käyttää samanaikaisesti valsartaania, seerumin kaliumpitoisuus pienenee vähemmän kuin pelkkää hydroklooritiatsidia käytettäessä.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli

71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosenttia)



luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsitäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin systeeminen hyötyosuus pienenee noin 30 %, kun lääke otetaan samanaikaisesti valsartaanin kanssa. Valsartaanin kinetiikka ei muutu juurikaan, kun se otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Tällä yhteisvaikutuksella ei ole merkitystä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhteiskäytön kannalta. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on näet todettu, että yhdistelmä alentaa verenpainetta selvästi ja myös voimakkaammin kuin kumpikaan vaikuttava aine yksinään tai lumelääke.

### Valsartaani

#### *Imeytyminen*

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 %. 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 tyhjään 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 eliminaatiokineetiikka on multieksponentiaalinen ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoituu lähinnä ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja 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.

### Hydroklooritiatsidi

### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ( $t_{\max}$  noin 2 h). Keskimääräisen AUC-arvon kasvu on lineaarinen ja suhteessa annokseen terapeuttisella alueella. Ruoalla on vähäinen tai olematon kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymisessä. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

### *Jakautuminen*

Näennäinen jakautumistilavuus on 4–8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40–70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin 1,8-kertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

### *Eliminaatio*

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä etupäässä muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6 - 15 tuntia lopullisessa eliminaatiovaiheessa. Hydroklooritiatsidin kinetiikassa ei tapahdu muutosta toistuvassa annostelussa ja kumuloituminen on vähäistä kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Systeemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Suositusannoksia käytettäessä Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on 30–70 ml/min.

Valsartan/Hydroklortiazid Actaviksen käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30ml/min) tai jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tutkimustietoa. Valsartaani sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin, eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Hydroklooritiatsidia voidaan kuitenkin poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvot ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu kolminkertainen kasvu hydroklooritiatsidin AUC-arvossa. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu kahdeksankertainen kasvu AUC-arvossa. Hydroklooritiatsidin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää (n = 6) tai kohtalaista (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa valsartaanialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Valsartaanin käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.3). Maksasairaus ei vaikuta merkittävässä määrin hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta otetun valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon toksisuutta selvitettiin rotalla ja silkkiapinalla enintään 6 kk kestäneissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa ei havaittu mitään, mikä estäisi hoitoannosten käytön ihmisellä.

Yhdistelmähoito aiheutti pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa muutoksia, jotka johtuvat todennäköisesti yhdistelmän sisältämästä valsartaanista. Toksisuus kohdistui munuaisiin ja oli silkkiapinalla voimakkaampaa kuin rotalla. Yhdistelmä aiheutti munuaisvaurioita (nefropatia, johon liittyi tubulaarista basofiliaa, plasman urea- ja kreatiniinipitoisuuksien ja seerumin kaliumpitoisuuksien suurenemista, virtsamäärän suurenemista ja virtsan elektrosyyttimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausiannoksilla). Tämä johtui todennäköisesti munuaisten hemodynaamikan muutoksista. Rotan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5-kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,3 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 1,2 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Suuriannoksinen valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito johti punasoluindeksien pienenemiseen (punasolumäärä, hemoglobiini, hematokriitti), kun rotalla käytettiin vähintään 100 + 31 mg/kg vuorokausiannoksia ja silkkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksia. Rotan valsartaaniannokset ovat 3,0 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 12 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Silkkiapinalla havaittiin mahan limakalvovaurioita (vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla). Yhdistelmä aiheutti myös munuaisten afferenttien arterioliin hyperplasiaa (rotalla 600 + 188 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Rotan valsartaaniannokset ovat 18 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 73 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Edellä mainitut vaikutukset johtuvat todennäköisesti suurten valsartaaniannosten farmakologisista vaikutuksista (angiotensiini II:n toiminnan estymisestä johtuva reniinin vapautumisen estyminen ja reniiniä tuottavien solujen stimulaatio), ja niitä esiintyy myös ACE:n estäjiä käytettäessä. Näillä löydöksillä ei nähtävästi ole merkitystä ihmisellä valsartaanin terapeuttisia annoksia käytettäessä.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää ei tutkittu mutageenisuuden, kromosomivaurioiden eikä karsinogeenisuuden suhteen, koska vaikuttavilla aineilla ei ole todettu olevan yhteisvaikutuksia. Kyseiset tutkimukset tehtiin kuitenkin sekä valsartaanilla että

hydroklooritiatsidilla erikseen, eikä niissä todettu viitteitä mutageenisuudesta, kromosomivaurioista eikä karsinogeenisuudesta.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienemiseen, 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/m<sup>2</sup>-vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg). Rotalla ja kanilla havaittiin samanlaisia löydöksiä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käytön yhteydessä. Teratogeenisuutta ei havaittu, kun alkion ja sikiön kehitystä (segmentti II) seurattiin valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa rotalla ja kanilla. Tutkimuksissa havaittiin kuitenkin emoon kohdistuvaan toksisuuteen liittyvää sikiötoksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni K29-32  
Talkki  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### *Kalvopäällyste:*

Poly(vinyylialkoholi)  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Lesitiini (sisältää soijaöljyä) (E322)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaukset (PVC/PE/PVDC-Al): 3 vuotta  
Tablettipurkit (polyetyleni): 4 vuotta

Kesto aika tablettipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen on 100 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-Al): Säilytä alle 25 °C.  
Tablettipurkki (polyetyleni): Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaukset.

Tablettipurkit (PE), joissa paikoilleen napsautettava kansi (PE) ja sinettirengas.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 tai 100 tablettia.

Tablettipurkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76 - 78

220 Hafnarfjörður

Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg: 28154

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg: 28155

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntilupien myöntämisen päivämäärä: 19.9.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.4.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.12.2018