

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit
Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit
Valsartore Comp 160 mg/25 mg kalvopäälysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit:
Yksi tabletti sisältää 80 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 28,67 mg laktoosimonohydraattia.

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit:
Yksi tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 66,42 mg laktoosimonohydraattia.

Valsartore Comp 160 mg/25 mg kalvopäälysteiset tabletit:
Yksi tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 57,35 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäälysteinen.

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit:
Vaaleanpunainen, kaksoiskupera, kalvopäälysteinen, pitkulainen tabletti.

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit:
Ruskea, kaksoiskupera, kalvopäälysteinen, pitkulainen tabletti.

Valsartore Comp 160 mg/25 mg kalvopäälysteiset tabletit:
Oranssi, kaksoiskupera, kalvopäälysteinen, pitkulainen tabletti.

Kalvopäälysteisiä tabletteja ei saa puolittaa.

4. KLIININSET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Valsartore Comp on kiinteä yhdistelmävalmiste, joka on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan pelkällä valsartaani- tai hydroklooritiatsidioidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Valsartore Comp -valmisten suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa. On suositeltavaa titrata annos käyttämällä yhdistelmän vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina. Annostitras 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 hydroklooritiatsidioidolla ja ratkaisu on kliinisesti asianmukainen, edellyttääneen että kummankin vaikuttavan aineen annos titrataan suositusten mukaisesti.

Valsartore Comp -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 (320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia).

Verenpainetta alentava vaiketus tulee suurelta osin esille 2 viikossa.

Suurimmalla osalla potilaista maksimaalinen vaiketus havaitaan 4 viikossa. Kuitenkin osalla potilaista hoitovasteen saavuttaminen kestää 4-8 viikkoa, mikä tulee ottaa huomioon annosta titrattaessa.

Antotapa

Valsartore Comp voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja ne tulee ottaa veden kera.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulosten suodattumisnopeus (GFR) $\geq 30 \text{ ml/min}$). Valmisten sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Valsartore Comp on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 30 \text{ ml/min}$) ja anuria (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Valsartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (ks. kohta 4.3).

Diabetes

Valsartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin maksimannos on 80 mg (ks. kohta 4.4). Hydroklooritiatsidiannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Valmisten sisältämän valsartaanin johdosta Valsartore Comp -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai sappikirroosi ja kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkääät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Valsartore Comp -valmisten käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidijohdokksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikaa maksan vajaatoiminta, sappikirroosi ja kolestaasi.
- Vaikaa munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), anuria.
- Vaikaehtoainen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia ja oireinen hyperurikemia.
- Valsartore Comp -valmisten käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulosten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Valsartaani

Kaliumlisien, kaliumia sääästäävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti kaliumpitoisuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureettilihoidon (myös hydroklooritiatisidihoidon) aikana on ilmoitettu hypokalemiaa. Seerumin kaliumarvojen tiheä seuranta on suositeltavaa.

Tiatsididiureettien (myös hydroklooritiatisidin) käyttöön on liittynyt hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia. Tiatsidit (myös hydroklooritiatisidi) lisäävät magnesiumin erityyristä virtsaan, mikä saattaa johtaa hypomagnesemiaan. Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin eliminaatiota. Tämä voi aiheuttaa hyperkalsemiaa.

Kuten kaikilla diureettilihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttiarvojen säännöllinen seuranta on tarpeen.

Potilaat, joilla on nestehukka ja/tai natriumvajaus

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

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiaankoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota Valsartore Comp -hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Valsartore Comp hoidon aloittamista.

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

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atsotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttiä munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemaa. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden arvioinnin pitäisi aina sisältää munuaistoiminnan kartitus. Valsartore Comp hoidosta vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei ole riittävästi tietoa.

Näin ollen Valsartore Comp -lihoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi. Valsartore Comp -valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

Munuaisvaltimostenosoosi

Valsartore Comp -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilailla, joilla on tois- tai molemminpuolin munuaisvaltimostenosoosi tai joiden ainoan munuaisen munuaisvaltimo on ahtautunut, sillä näiden potilaiden veren urea-arvot ja seerumin kreatiniiniarvot saattavat suurentua.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Valsartore Comp -hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktivinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma on $\geq 30 \text{ ml/min}$ (ks. kohta 4.2). Seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappoarvojen seuranta on suositeltavaa, jos Valsartore Comp -hoitoa annetaan potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

Valsartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireenin kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($\text{GRF} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko Valsartore Comp -hoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Maksan vajaatoiminta

Valsartore Comp -valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoimintaa, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tiatsididiureetteja 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 äänihuulten turvotusta, johon on liittynyt ilmateiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjät, yhteydessä. Valsartore Comp -hoito tulee välittömästi lopettaa potilailta, joille kehittyv angioedeema eikä Valsartore Comp -hoitoa tule aloittaa uudestaan (kts. kohta 4.8).

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonistilla, mukaan lukien valsartaani (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, valsartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

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

Muut aineenvaihduntähäiriöt

Tiatsididiureetit, kuten hydroklooritiatisidi, voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli-, triglyceridi- ja virtsahappoarvoja. 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 kalsiumaineen vaihdunnan häiriötä. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparathyreosisiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyyys

Tiatsidiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoyliherkkyyystapauksia (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.

Raskaus

Angiotensiini II -antagonistien käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Ellei angiotensiini II -antagonistioidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta verenpainelääkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoito tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Yleistä

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

Suonikalvon effusio, akuutti likinäköisyys ja akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynekraattinen reaktio, joka johtaa suonikalvon effusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin 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 kaksoisesta 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 estäjää ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehotettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävästä ihmumuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdolliimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdolliimman pienenä. Epäilyttävä ihmumuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaiseusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuutia hengitysvaiseusoireyhtymää epäillään, Valsartore Comp -valmisten käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaiseusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetytmishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä (ks. kohta 6.1).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä valsartaaniin että hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvät yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litium 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 Valsartore Comp –valmistetta, koska tiatsidit pienentävät litiumin munuaispuhdistumaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu vältämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuksia huolellisesti.

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

Muut verenpainelääkkeet

Valsartore Comp saattaa voimistaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. (esim. guanetidiinin, metyylidopan, vasodilataattorien, 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 merkitys on klinisesti epävarma eikä riittävä estämään niiden käyttöä.

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

NSAID-lääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa tehoa, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Valsartore Comp -valmisteen

ja NSAID -lääkkeiden samanaikainen käyttö voi myös johtaa munuaistoiminnan huononemiseen ja seerumin kaliumarvojen suurenemiseen. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästäävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuksia suurentavat aineet

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

Kuljettajaproteiinit

In vitro -data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1/OATP1B3:n ja maksan efflukskuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai efflukskuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisen 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, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Digoksiinilla ja indometasiinilla voi olla yhteisvaikutuksia Valsartore Comp -valmisteen hydroklooritiatsidikomponentin kanssa (katso hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).

Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat seerumin kaliumpitoisuuksiin

Hydroklooritiatsidin seerumin kaliumia alentava vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä kaliumin eritymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, ACTH:n, amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisylyihapon ja salisylylihappojohdosten kanssa. Plasman kaliumpitoisuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määritään näitä lääkevalmisteita yhdessä valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa käännyvien kärkien takykardiaa

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

Seerumin natriumarvoihin vaikuttavat lääkkeet

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

Digitalisglykosidit

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

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuksien suurenemista.

Tiatsidiryhmän diureettien yhteiskäyttö kalsiumsuolojen kanssa saattaa aiheuttaa seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. hyperparathyreosi, maligniteetit tai D-vitamiinivälitteiset tilat) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Diabeteslääkkeet (oraaliset diabeteslääkkeet ja insuliini)

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosinsietoon. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsokside

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

Kihtilääkkeet (probenesidi, sulfapyratsoni ja allopurinoli)

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappoituksia. Probenesidin tai sulfapyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa.

Tiatsididiureettien, kuten hydroklooritiatsidin, käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkysreaktioita.

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 ruuansulatuskanavan motiliteettia tehostavat lääkkeet, kuten sisapridi, saattavat vähentää tiatsidiryhmän diureettien hyötyosuutta.

Amantadiini

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Ioninvaihtoresiinit

Kolestyramiini tai kolestipoli heikentäävät tiatsididiureettien, kuten hydroklooritiatsidin, imetymistä. Tämä voi johtaa tiatsididiureettien liian vähäisiin hoidollisiin vaikutuksiin. Hydroklooritiatsidin ja resiinin annostuksen porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4–6 tuntia resiinin jälkeen voi kuitenkin mahdollisesti minimoida yhteisvaikutuksen.

Sytotoksiset aineet

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

Non-depolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi, voimistavat luustolihasrelaksantien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyypisten komplikaatioiden riskiä.

Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset 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 anemiaa.

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 - antagonistien käyttö raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -antagonistien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologiset tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen ACE:n estääjältistukseen liittyvästä teratogeenisuusriskistä eivät riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Riskin vähäistä suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Angiotensiini II -antagonistien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole kontrolloituja epidemiologisia tietoja, mutta tämän ryhmän lääkkeisiin saattaa liittyä samanlaisia riskejä. Ellei angiotensiini II -antagonistihoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käytämään jotakin muuta verenpainelääkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoidoita tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisen angiotensiini II -antagonistialtistuksen tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, hidastunut kallon luutuminen) ja neonataalitoksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia) (ks. kohta 5.3).

Toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuvan angiotensiini II -antagonistialtistuksen yhteydessä suositellaan munuaistoiminnan ja kallon seurantaa ultraäänellä.

Jos äiti on käyttänyt angiotensiini II -antagonisteja, lasta tulee seurata tarkoin hypotension varalta (ks. myös 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, elektrolyyttitasapainon häiriötä tai trombosytopeniaa.

Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Nämä ollen Valsartore Comp -valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Sen sijaista on aiheellista käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin tiedossa. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Valsartore Comp -valmisten vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa joskus esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa luetellaan klinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset ja laboratoriolojedökset, joita esiintyi valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoitoa käytäneillä potilailla useammin kuin lumeryhmässä, sekä yksittäisissä valmisten markkinoille tulon jälkeen saaduissa raporteissa ilmoitetut haittavaikutukset. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoidon aikana voi esiintyä myös haittavaikutuksia, joita ei tavattu klinisten tutkimusten yhteydessä, mutta joita on havaittu, kun valmisten sisältämä vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistihenkilöiden seuraavan esitystavan mukaisesti: 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 ($< 1/10\,000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyyts valsartaani/hydroklooritiatsihoidossa

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset Nestehukka

Hermoso

| | |
|-------------------|-------------|
| Hyvin harvinaiset | Huimaus |
| Melko harvinaiset | Parestesia |
| Tuntematon | Pyörtyminen |

Silmät

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen Tinnitus

Verisuonisto

Melko harvinaiset Hypotensioidit

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset Yskä
Tuntematon Ei-syvänpäriinen keuhkopööhö

Ruoanselatuselimistö

Kuivansalatuselemistö

Luusto, lihakset ja sidekudos

| | |
|-------------------|-----------|
| Melko harvinaiset | Lihaskipu |
| Hyvin harvinaiset | Nivelkipu |

Munuaiset ja virtsatiet

| | |
|------------|--------------------------|
| Tuntematon | Munuaisten vajaatoiminta |
|------------|--------------------------|

Yleisoireet ja antopaiikassa todettavat haitat

| | |
|-------------------|---------|
| Melko harvinaiset | Väsymys |
|-------------------|---------|

Tutkimukset

| | |
|------------|--|
| Tuntematon | Seerumin virtsahappopitoisuksien suureneminen, seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuksien suureneminen, hypokalemia, hyponatremia, veren ureatypiarvojen suureneminen, neutropenia |
|------------|--|

Lisätietoja valmisteen vaikuttavista aineista

Valmisteen jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Valsartore Comp -hoidon yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisten tutkimusten yhteydessä eikä valmisten markkinoille tulon jälkeen.

Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaanihoidossa***Veri ja imukudos***

| | |
|------------|--|
| Tuntematon | Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombosytopenia |
|------------|--|

Immuunijärjestelmä

| | |
|------------|---|
| Tuntematon | Muut yliherkkyyss-/allergiareaktiot, kuten seerumitauti |
|------------|---|

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

| | |
|------------|---|
| Tuntematon | Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia |
|------------|---|

Kuulo ja tasapainoelin

| | |
|-------------------|---------------|
| Melko harvinaiset | Kiertohuimaus |
|-------------------|---------------|

Verisuonisto

| | |
|------------|-------------|
| Tuntematon | Vaskuliitti |
|------------|-------------|

Ruoansulatuselimistö

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Melko harvinaiset | Vatsakipu |
| Hyvin harvinaiset | Suoliston angioedeema |

Maksa ja sappi

| | |
|------------|---|
| Tuntematon | Maksan toimintakoeearvojen suureneminen |
|------------|---|

Iho ja iholalainen kudos

| | |
|------------|--|
| Tuntematon | Angioedeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina |
|------------|--|

Munuaiset ja virtsatiet

| | |
|------------|--------------------------|
| Tuntematon | Munuaisten vajaatoiminta |
|------------|--------------------------|

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyyys hydroklooritiatisidihoidossa

Hydroklooritiatsidia on käytetty runsaasti vuosien ajan ja usein suurempina annoksina kuin Valsartore Comp -hoidon yhteydessä käytetään. Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu potilailla, jotka käyttivät tiatsididiureetteja kuten hydroklooritiatsidia ainoana lääkkeenä:

Hyvä- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)

| | |
|------------|--|
| Tuntematon | Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä) |
|------------|--|

Veri ja imukudos

| | |
|-------------------|--|
| Harvinaiset | Trombosytopenia, johon liittyy joskus purppuraa |
| Hyvin harvinaiset | Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyyttinen anemia, luuydinlama |
| Tuntematon | Aplastinen anemia |

Immuunijärjestelmä

| | |
|-------------------|--------------------|
| Hyvin harvinaiset | Yliherkkysreaktiot |
|-------------------|--------------------|

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

| | |
|-------------------|--|
| Hyvin yleiset | Hypokalemia, kohonneet rasva-arvot (pääasiassa suuremmilla annoksilla) |
| Yleiset | Hyponatreemia, seerumin magnesiumarvojen pienentäminen, hyperurikemia |
| Harvinaiset | Hyperkalsemia, kohonnut verensokeri, glukoosivirtsaisuus, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen |
| Hyvin harvinaiset | Hypokloreeminen alkaloosi |

Psykkiset häiriöt

| | |
|-------------|----------------------------|
| Harvinaiset | Masentuneisuus, unihäiriöt |
|-------------|----------------------------|

Hermosto

| | |
|-------------|--|
| Harvinaiset | Päänsärky, heitehuimaus, tuntoaistimushäiriö |
|-------------|--|

Silmät

| | |
|-------------|-----------------------------|
| Harvinaiset | Näkökyvyn huononeminen |
| Tuntematon | Akuutti ahdaskulmaglaukooma |

Sydän

| | |
|-------------|----------------------|
| Harvinaiset | Sydämen rytmihäiriöt |
|-------------|----------------------|

Verisuonisto

| | |
|---------|--------------------------|
| Yleiset | Posturaalinen hypotensio |
|---------|--------------------------|

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

| | |
|-------------------|--|
| Hyvin harvinaiset | Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö), akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4) |
|-------------------|--|

Ruoansulatuselimistö

| | |
|-------------------|---|
| Yleiset | Ruokahaluttomuus, lievä pahoinvointi ja oksentelu |
| Harvinaiset | Ummetus, epämukava tunne ruoansulatuskanavan alueella, ripuli |
| Hyvin harvinaiset | Haimatulehdus |

Maksa ja sappi

| | |
|-------------|---|
| Harvinaiset | Intrahepaattinen kolestaasi tai ikterus |
|-------------|---|

Munuaiset ja virtsatiet

| | |
|---------------------------------|---|
| Tuntematon | Munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten vajaatoiminta |
| Iho ja ihonalainen kudos | |
| Yleiset | Nokkosihottuma ja muun tyypiset ihottumat |
| Harvinaiset | Valoherkkyyss |
| Hyvin harvinaiset | Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lupus erythematosuksen tyypiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivointuminen |
| Tuntematon | Monimuotoinen punavihoittuma |

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

| | |
|------------|----------------|
| Tuntematon | Kuume, astenia |
|------------|----------------|

Luusto, lihakset ja sidekudos

| | |
|------------|--------------|
| Tuntematon | Lihaskrampit |
|------------|--------------|

Sukupuolielimet ja rinnat

| | |
|---------|------------|
| Yleiset | Impotenssi |
|---------|------------|

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus**Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä**

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja hänelle tulee antaa nopeasti suola- ja nestelisää.

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

Farmakoterapeutinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit ja diureetit, valsartaani ja diureetit, ATC-koodi: C09DA03

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit:

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 12,5 mg hydroklooritiatsidihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (80/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,9/11,3 mmHg) kuin hydroklooritiatsidi annoksella 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) tai 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (60 %) kuin 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (25 %) tai 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (27 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 80 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (80/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (9,8/8,2 mmHg) kuin valsartaani annoksella 80 mg (3,9/5,1 mmHg) tai 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (51 %) kuin 80 mg valsartaaniryhmässä (36 %) tai 160 mg valsartaaniryhmässä (37 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan vastaavilla annoksilla, todettiin, että 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhdistelmä alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (16,5/11,8 mmHg) kuin lumelääke (1,9/4,1 mmHg), 12,5 mg hydroklooritiatsidia (7,3/7,2 mmHg) ja 80 mg valsartaania (8,8/8,6 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (64 %) kuin lumeryhmässä (29 %) ja hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %).

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit:

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 12,5 mg hydroklooritiatsidihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (160/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (12,4/7,5 mmHg) kuin 25 mg hydroklooritiatsidia (5,6/2,1 mmHg). Myös hoitovasteen (verenpaine < 140/90 mmHg tai systolisen paineen aleneminen ≥ 20 mmHg tai diastolisen paineen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (50 %) kuin 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (25 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 160 mg valsartaanihoidolla, todettiin,

että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 160/25 mg tai 160/12,5 mg) alensi systolistaa ja diastolistaa verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,6/11,9 mmHg 160/25 mg ryhmässä ja 12,4/10,4 mg 160/12,5 mg ryhmässä) kuin 160 mg valsartaaniannos (8,7/8,8 mmHg). Myös 160/25 mg ja 160/12,5 mg ryhmien väliset erot verenpaineen alenemisessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös hoitovasteen (diastolininen verenpaine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (68 %) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (62 %) kuin 160 mg valsartaaniryhmässä (49 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusassetelmassa toteutussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan vastaavilla annoksilla, todettiin, että 160/12,5 mg ja 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä alensivät systolistaa ja diastolistaa verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (17,8/13,5 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä ja 22,5/15,3 mmHg 320/25 mg ryhmässä) kuin lumelääke (1,9/4,1 mmHg) ja vaikuttavat aineet erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiannos (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydroklooritiatsidiannos (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniannos (12,1/9,4 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolininen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (81 %) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (76 %) kuin lumeryhmässä (29 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (54 %) ja 160 mg valsartaaniryhmässä (59 %).

Valsartore Comp 160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 12,5 mg hydroklooritiatsidihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (160/12,5 mg) alensi systolistaa ja diastolistaa verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (12,4/7,5 mmHg) kuin 25 mg hydroklooritiatsidia (5,6/2,1 mmHg). Myös hoitovasteen (verenpaine < 140/90 mmHg tai systolisen paineen aleneminen ≥ 20 mmHg tai diastolisen paineen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (50 %) kuin 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (25 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 160 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 160/25 mg tai 160/12,5 mg) alensi systolistaa ja diastolistaa verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,6/11,9 mmHg 160/25 mg ryhmässä ja 12,4/10,4 mg 160/12,5 mg ryhmässä) kuin 160 mg valsartaaniannos (8,7/8,8 mmHg). Myös 160/25 mg ja 160/12,5 mg ryhmien väliset erot verenpaineen alenemisessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös hoitovasteen (diastolininen verenpaine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (68 %) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (62 %) kuin 160 mg valsartaaniryhmässä (49 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusassetelmassa toteutussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan vastaavilla annoksilla, todettiin, että 160/12,5 mg ja 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä alensivät systolistaa ja diastolistaa verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (17,8/13,5 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä ja 22,5/15,3 mmHg 320/25 mg ryhmässä) kuin lumelääke (1,9/4,1 mmHg) ja vaikuttavat aineet erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiannos (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydroklooritiatsidiannos (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniannos (12,1/9,4 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolininen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (81 %) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (76 %) kuin lumeryhmässä (29 %) tai käytettäessä vain

jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (54 %) ja 160 mg valsartaaniryhmässä (59 %).

Valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa klinisissä tutkimuksissa esiintyi seerumin kaliumarvojen annosriippuvaisista pienemistä. Kaliumarvojen pienemistä 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 klinisissä tutkimuksissa valsartaanin kaliumia säästävä vaikutus tasapainotti hydroklooritiatsidin kaliumarvoja alentavaa vaikutusta.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon mahdollista suotuisaa vaikutusta kardiovaskulaarimortaliteettiin ja -morbidenteettiin ei toistaiseksi tunneta.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkääikäinen hydroklooritiatsidihoito pienentää kardiovaskulaarimortaliteetin ja -morbidenteetin riskiä.

Valsartaani

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

Valsartaani ei estää ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -antagonistit eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniiniin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joen niiden käytöön ei todennäköisesti liity yskää. Klinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estääjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ($p < 0,05$) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estääjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estääjäryhmässä). Erääseen kliniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estääjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estääjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ($p < 0,05$).

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta sykettiheyteen. 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 pitkääikäishoidon 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 klinisiä haittataapauksia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin eritymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuriaa. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erityväni albumiinimäärän vähentämistä valsartaanihoidon aikana (80–160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5–10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkesiarvo 58 v, 265 miehiä), joilla oli mikroalbuminuriaa (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erityvä albumiinimäärä 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 erittyvä albumiinimääriä vähentävää tehoa 391 hypertensiopilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuriaa (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaninnoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinimääriä hypertensiivillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määriä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 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 valsartaaninnokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinimääriä kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivillä tyypin 2 diabeetikoilla.

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 renaaliin tai kardiovaskulaariin 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 estääjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päättiin 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 distaalissa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffinitettsia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalissa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na⁺:n Cl⁻:n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl⁻ sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyyttien takaisinimeytymismekanismiin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin eritymistä suurin piirtein yhtä suressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin eritys lisääntyy, virtsaan erityy 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 käitti 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 prosentin 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 (okasolusyöpää) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käytäen. 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) suurimalla kumulatiivella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin systeeminen hyötyosuuus vähenee noin 30 %, kun se annetaan 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 pelkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuuus on keskimäärin 23 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuksia (C_{max}) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankalaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjään mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliniseksi merkitseväksi heikkenemiseksi, 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 pitoisuksia hydroksimetaboliaattia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Eliminaatio

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

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{max} noin 2 tuntia). Keskimääräisen AUC-arvon kasvu on lineaarinen ja suhteessa annokseen terapeutisella alueella. Ruoalla on vähäinen tai olematon kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imetymisessä. Hydroklooritiatsidin absoluuttinen hyötyosuuus on 70 % suun kautta otettuna.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4–8 l/kg.

Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40–70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin 3-kertainen verrattuna plasmapitoisuksiin.

Eliminaatio

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä etupäässä muuttamattomana. 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 suodattumalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Eriityisryhmät

Iäkkääät potilaat

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

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkääillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Valsartore Comp -valmisten käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) tai jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tutkimustietoa. Valsartaani sitoutuu suurella 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 erityminen 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 tehdynä farmakokineettisessä tutkimuksessa valsartaanialtistus suurenii 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 merkitsevässä määrin hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Yhdistelmähoido aiheutti pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa muutoksia, jotka johtuvat todennäköisesti yhdistelmän sisältämästä valsartaanista. Toksisuus kohdistui munuaisiin ja oli

silkiapinalla voimakkaampaa kuin rotalla. Yhdistelmä aiheutti munuaisvaarioita (nephropatia, johon liittyi tubulaarista basofiliaa, plasman urea- ja kreatiniinipitoisuksien ja seerumin kaliumpitoisuksien suurenemista, virtsamäään suurenemista ja virtsan elektrosytytimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausianoksilla ja silkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausianoksilla). Tämä johti todennäköisesti munuaisten hemodynamikan muutoksista. Rotan valsartaanianokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidianokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). Silkiapinan valsartaanianokset ovat 0,3 kertaa ja hydroklooritiatsidianokset taas 1,2 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaanianoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidianoksen yhdistelmää suun kautta.)

Suuriannoksen valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito johti punasoluindeksien pienemiseen (punasoluarvot, hemoglobiini, hematokriitti), kun rotalla käytettiin vähintään 100 + 31 mg/kg vuorokausianoksia ja silkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausianoksia. Rotan valsartaanianokset ovat 3,0 kertaa ja hydroklooritiatsidianokset taas 12 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). Silkiapinan valsartaanianokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidianokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaanianoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidianoksen yhdistelmää suun kautta.)

Silkiapinalla havaittiin mahan limakalvovaarioita (vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausianoksilla). Yhdistelmä aiheutti myös munuaisten afferentti arteriolien hyperplasiaa (rotalla 600 + 188 mg/kg vuorokausianoksilla ja silkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausianoksilla). Silkiapinan valsartaanianokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidianokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). Rotan valsartaanianokset ovat 18 kertaa ja hydroklooritiatsidianokset taas 73 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaanianoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidianoksen yhdistelmää suun kautta.)

Edellä mainitut vaikutukset johtuvat todennäköisesti suuren valsartaanianosten 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, kromosomivauroiden 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, kromosomivauroista eikä karsinogeenisuudesta.

Rotalla emolle tokiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienemiseen, poikasten painon nousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivistymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -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 liittyvä sikiötoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiyydin:

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, jauhe
Hypromellosi
Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäälyste:

Hypromellosi
Makrogoli 8000
Talkki

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit

Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg kalvopäälysteiset tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Valsartore Comp 160 mg/25 mg kalvopäälysteiset tabletit

Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC-alumiini läpipainopakkaus.

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg ja 160 mg/25 mg

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ja 100 kalvopäälysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välittämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käytämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

80 mg/12,5 mg: 27118
160 mg/12,5 mg: 27119
160 mg/25 mg: 27120

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. toukokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.3.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg filmdragerade tablett
Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg filmdragerade tablett
Valsartore Comp 160 mg/25 mg filmdragerade tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg filmdragerade tablett:
Varje tablett innehåller 80 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 28,67 mg laktosmonohydrat.

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg filmdragerade tablett:
Varje tablett innehåller 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 66,42 mg laktosmonohydrat.

Valsartore Comp 160 mg/25 mg filmdragerade tablett
Varje tablett innehåller 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 57,35 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tablett.

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg filmdragerade tablett:
Rosa, bikonvexa, avlånga filmdragerade tablett.

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg filmdragerade tablett:
Bruna, bikonvexa, avlånga filmdragerade tablett.

Valsartore Comp 160 mg/25 mg filmdragerade tablett
Orange, bikonvexa, avlånga filmdragerade tablett.

De filmdragerade tabletterna får ej delas.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Valsartore Comp är ett läkemedel i fast kombination för behandling av patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Valsartore Comp är en filmdragerad tablett en gång dagligen. Dostitrering med de enskilda substanserna rekommenderas. I varje enskilt fall bör upptitrering av enstaka komponenter till nästa dos följas, för att minska risken för hypotension och andra biverkningar.

Då det är kliniskt lämpligt kan hos patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid en övergång direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas, förutsatt att den rekommenderade dostitreringssekvensen för de enskilda komponenterna följs.

Klinisk respons på valsartan/ hydroklortiazid bör utvärderas efter det att behandlingen startats och om blodtrycket förblir okontrollerat kan dosen höjas genom att öka endera av komponenterna till en högsta dos av Valsartore Comp på 320 mg/25 mg.

Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor.

Hos de flesta patienter, observeras maximal effekt inom 4 veckor. Men hos vissa patienter kan 4-8 veckors behandling behövas. Detta bör beaktas vid dostitrering.

Administreringssätt

Valsartore Comp kan tas oberoende av måltider och ska tas med vatten.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) ≥ 30 ml/min). Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Valsartore Comp kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) och anuri (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Samtidig användning av valsartan och aliskiren är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/ min/ 1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Diabetes mellitus

Samtidig användning av valsartan och aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosesen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av hydroklortiazid är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Beroende på innehållet av valsartan är Valsartore Comp kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller med biliär cirros och gallstas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Valsartore Comp rekommenderas inte till barn under 18 års ålder beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra sulfonamidderiverade läkemedel eller mot något hjälpmäne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance <30 ml/min), anuri.
- Behandlingsresistent hypokalemia, hyponatremi, hyperkalcemi och symptomatisk hyperurikemi.
- Samtidig användning av Valsartore Comp och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Elektrolytförändringar i serum

Valsartan

Samtidig medicinering med kaliumtillägg, kaliumsparande diureтика, saltersättningar innehållande kalium eller andra medel som kan höja kalumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kalumnivåerna bör ske vid behov.

Hydroklortiazid

Hypokalemia har rapporterats under behandling med tiaziddiureтика, däribland hydroklortiazid.

Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas.

Behandling med tiaziddiureтика, däribland hydroklortiazid, har varit förknippad med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, däribland hydroklortiazid, ökar urinutsöndringen av magnesium, vilket kan resultera i hypomagnesemi. Kalciumutsöndringen reduceras av tiaziddiureтика, vilket kan resultera i hyperkalcemi.

Hos varje patient som får behandling med diureтика bör serumelektrolyter bestämmas regelbundet med lämpligt mellanrum.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Patienter som får tiaziddiureтика, däribland hydroklortiazid, ska observeras med avseende på kliniska tecken på vätske- eller elektrolytbalans.

Hos patienter med svåra natriumförluster och/eller hos svårt dehydrerade patienter, t.ex. vid behandling med höga doser diureтика, kan i sällsynta fall symptomgivande hypotoni uppträda efter att behandling med valsartan/ hydroklortiazid påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med valsartan/ hydroklortiazid påbörjas.

Patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter vars njurfunktion är beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår kronisk hjärtsvikt), har behandling med ACE-hämmare varit förknippad med oliguri och/eller progredierande azotemi och i sällsynta fall med akut njursvikt och/eller dödsfall.

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion. Användning av valsartan/ hydroklortiazid till patienter med svår kronisk hjärtsvikt är inte dokumenterad.

Det kan därför inte uteslutas att även användning av valsartan/ hydroklortiazid på grund av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan vara förenad med försämring av njurfunktionen. Valsartan/ hydroklortiazid ska inte användas till dessa patienter.

Njurartärstenos

Valsartan/ hydroklortiazid ska inte användas för att behandla hypertoni hos patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller artärstenos i en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med valsartan/ hydroklortiazid, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

Aorta- och mitralisklaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då valsartan/ hydroklortiazid används till patienter med nedsatt njurfunktion.

Samtidig användning av valsartan med aliskiren är kontraindicerad hos patienter med nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/ $1,73\text{ m}^2$) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Njurtransplantation

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska valsartan/ hydroklortiazid användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2). Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalanzen kan utlösa leverkoma.

Angioödem i anamnesen

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

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive valsartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärter, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med valsartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiureтика, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Andra metabola störningar

Tiaziddiureтика, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas.

Tiazider kan minska kalciumputsöndringen i urinen och ge en intermittent och lätt förhöjning av kalций i serum utan några kända störningar i kalciumentabolismen. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för bakomliggande hyperparathyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoidafunktionen utförs.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiureтика (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Graviditet

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

Allmänt

Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare har visat överkänslighet mot andra angiotensin II-antagonister. Patienter med allergi och astma har större sannolikhet att få överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid.

Choroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och uppkommer vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust.

Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliseringe effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta

hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrade lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Valsartore Comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Hjälämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller **glukos**-galaktosmalabsorption (se avsnitt 6.1).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner relaterade till både valsartan och hydroklortiazid

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla ökningar av serumkoncentrationen av lithium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av lithium med ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller tiazider, däribland hydroklortiazid. Eftersom njurclearance av lithium reduceras av tiazider kan risken för lithiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med valsartan/hydroklortiazid. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av lithiumnivåerna i serum.

Samtidig användning kräver försiktighet

Andra blodtryckssänkande medel

Valsartan/hydroklortiazid kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister (ARB), betareceptorblockerare, kalciumflödeskämmare och direkta reninhämmare (DRI)).

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)

Respons till pressoraminer kan möjligen vara reducerat. Den kliniska betydelsen av denna effekt är osäker och inte tillräckligt för att utesluta användning av dessa.

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

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten av både angiotensin II-antagonister och hydroklortiazid då de ges samtidigt. Dessutom kan samtidig användning av valsartan/hydroklortiazid och NSAID medföra försämring av njurfunktionen och en ökning av kalium i serum. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när behandlingen inleds, liksom adekvat hydrering av patienten.

Interaktioner relaterade till valsartan

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

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

Samtidig användning rekommenderas inte

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

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

Transportproteiner

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

Ingen interaktion

Vid läkemedelsinteraktionsstudier med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med valsartan eller någon av följande substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoxin och indometacin skulle kunna interagera med hydroklortiazidkomponenten av valsartan/hydroklortiazid (se interaktioner relaterade till hydroklortiazid).

Interaktioner relaterade till hydroklortiazid

Samtidig användning kräver försiktighet

Läkemedel som påverkar serumkaliumnivån

Den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid kan öka vid samtidig administrering av kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, salicylsyra och derivat därav. Om dessa läkemedel förskrivs tillsammans med kombinationen hydroklortiazid-valsartan rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet i samband med läkemedel som kan framkalla torsades de pointes, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III samt vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar serumnatriumnivån

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan intensifieras vid samtidig administrering av läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet rekommenderas vid administrering av dessa läkemedel under lång tid.

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppstå som oönskade effekter och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

Kalciumsalter och vitamin D

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiera ökningen av kaliumnivån i serum. Samtidig användning av tiaziddiuretika med kalciumsalter kan orsaka hyperkalcemi hos patienter predisponerade för hyperkalcemi (t.ex.

hyperparathyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade tillstånd) genom att öka tubulär återabsorption av kalcium.

Diabetesmedel (perorala antidiabetika och insulin)

Tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig.

Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjlig framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Betareceptorblockerare och diazoxid

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

Läkemedel för behandling av gikt (probenecid, sulfipyrazon och allopurinol)

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrointestinal motilitet

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlängsammad magtömningshastighet. Omvänt är det förväntat att prokinetiska läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

Amantadin

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Anjonbytarresiner

Absorption av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, minskas av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, en spridning av doseringen av hydroklortiazid och resiner så att hydroklortiazid administreras åtminstone 4 timmar innan eller 4-6 timmar efter administreringen av resiner, skulle potentiellt minimera interaktionen.

Cytotoxiska medel

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat) och potentiera deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolarisande muskelavslappnande medel (t.ex. tubokurarin)

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappnande medel såsom kurarederivat.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och komplikationer av gikttyp.

Alkohol, barbiturater eller narkotika

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med substanser som också har en blodtryckssänkande effekt (t.ex. genom att minska det sympatiska centrala nervsystems aktivitet eller direkt vasodilatationsaktivitet) kan potentiera ortostatisk hypotoni.

Metyldopa

Enstaka fall av hemolytisk anemi hos patienter som samtidigt behandlades med metyldopa och hydroklortiazid har rapporterats.

Jodkontrastmedel

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukten. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Valsartan

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

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

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemia) (se också avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni hos fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Det finns ingen information angående användning av valsartan under amning. Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk. Därför rekommenderas inte valsartan/hydroklortiazid under amning. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekten av valsartan/hydroklortiazid på förmågan att framföra fordon eller användning av maskiner. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet kan förkomma.

4.8 Biverkningar

Biverkningar och laboratorieresultat som rapporterats i kliniska studier och som förekom mera frekvent med valsartan plus hydroklortiazid jämfört med placebo och enskilda rapporter efter

godkännandet för försäljning presenteras nedan ordnade efter organklass. Biverkningar som är kända för de enskilda substanserna då de administreras var för sig, men som inte observerats i de kliniska studierna, kan förekomma vid behandling med kombinationen valsartan/hydroklortiazid.

Biverkningarna presenteras enligt frekvens med de vanligast förekommande först enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens av biverkningar med valsartan/hydroklortiazid

Metabolism och nutrition

| | |
|----------------|-------------|
| Mindre vanliga | Dehydrering |
|----------------|-------------|

Centrala och perifera nervsystemet

| | |
|---------------------|-------------|
| Mycket sällsynta | Yrsel |
| Mindre vanliga | Parestesier |
| Ingen känd frekvens | Synkope |

Ögon

| | |
|---------------------|--------------------|
| Mindre vanliga | Dimsyn |
| Ingen känd frekvens | Choroidal effusion |

Öron och balansorgan

| | |
|----------------|----------|
| Mindre vanliga | Tinnitus |
|----------------|----------|

Blodkärl

| | |
|----------------|----------|
| Mindre vanliga | Hypotoni |
|----------------|----------|

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

| | |
|---------------------|--------------------------|
| Mindre vanliga | Hosta |
| Ingen känd frekvens | Icke-kardiogent lungödem |

Magtarmkanalen

| | |
|------------------|--------|
| Mycket sällsynta | Diarré |
|------------------|--------|

Muskuloskeletala systemet och bindväv

| | |
|------------------|----------|
| Mindre vanliga | Myalgi |
| Mycket sällsynta | Artralgi |

Njurar och urinvägar

| | |
|---------------------|----------------------|
| Ingen känd frekvens | Nedsatt njurfunktion |
|---------------------|----------------------|

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

| | |
|----------------|----------|
| Mindre vanliga | Trötthet |
|----------------|----------|

Undersökningar

| | |
|---------------------|--|
| Ingen känd frekvens | Ökad halt urinsyra i serum, ökat bilirubin och kreatinin i serum, hypokalemia, hyponatremi, stegring av ureakväve i blod, neutropeni |
|---------------------|--|

Tilläggssinformation om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för en av de enskilda komponenterna kan potentiellt även uppträda med valsartan/hydroklortiazid, även om de inte observerats i de kliniska studierna eller efter godkännandet för försäljning.

Tabell 2. Frekvens av biverkningar med valsartan

Blodet och lymfsystemet

| | |
|---------------------|--|
| Ingen känd frekvens | Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni |
|---------------------|--|

Immunsystemet

| | |
|---------------------|---|
| Ingen känd frekvens | Andra överkänslighets-/allergiska reaktioner, inkluderande serumsjuka |
|---------------------|---|

Metabolism och nutrition

| | |
|---------------------|------------------------------------|
| Ingen känd frekvens | Ökning av serumkalium, hyponatremi |
|---------------------|------------------------------------|

Öron och balansorgan

| | |
|----------------|---------|
| Mindre vanliga | Svindel |
|----------------|---------|

Blodkärl

| | |
|---------------------|----------|
| Ingen känd frekvens | Vaskulit |
|---------------------|----------|

Magtarmkanalen

| | |
|------------------|-----------------------|
| Mindre vanliga | Buksmärta |
| Mycket sällsynta | Intestinalt angioödem |

Lever och gallvägar

| | |
|---------------------|-------------------------------|
| Ingen känd frekvens | Förhöjda leverfunktionsvärden |
|---------------------|-------------------------------|

Hud och subkutan vävnad

| | |
|---------------------|--|
| Ingen känd frekvens | Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda |
|---------------------|--|

Njurar och urinvägar

| | |
|---------------------|-----------|
| Ingen känd frekvens | Njursvikt |
|---------------------|-----------|

Tabell 3. Frekvens av biverkningar med hydroklortiazid

Förskrivning av hydroklortiazid har varit omfattande i många år, ofta i högre doser än de som ingår i valsartan/hydroklortiazid. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med monoterapi av tiaziddiureтика, däribland hydroklortiazid.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecifierade (inkl. cystor och polyper)

| | |
|---------------------|--|
| Ingen känd frekvens | Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) |
|---------------------|--|

Blodet och lymfsystemet

| | |
|---------------------|---|
| Sällsynta | Trombocytopeni, ibland med purpura |
| Mycket sällsynta | Agranulocytos, leukopeni, hemolytisk anemi, benmärgssvikt |
| Ingen känd frekvens | Aplastisk anemi |

Immunsystemet

| | |
|------------------|---------------------------|
| Mycket sällsynta | Överkänslighetsreaktioner |
|------------------|---------------------------|

Metabolism och nutrition

| | |
|----------------|---|
| Mycket vanliga | Hypokalemia, höjda blodfetter (främst vid högre |
|----------------|---|

| | |
|---|---|
| Vanliga | doser) |
| Sällsynta | Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi Hyperkalcemi, hyperglykemi, glukosuri och försämring av metabolt diabetestillstånd Hypokloremisk alkalos |
| Mycket sällsynta | |
| <i>Psykiska störningar</i> | |
| Sällsynta | Depression, sömnstörningar |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | |
| Sällsynta | Huvudvärk, yrsel, parestesi |
| <i>Ögon</i> | |
| Sällsynta | Synnedsättning |
| Ingen känd frekvens | Akut trångvinkelglaukom |
| <i>Hjärtat</i> | |
| Sällsynta | Hjärtarytmier |
| <i>Blodkärl</i> | |
| Vanliga | Postural hypotoni |
| <i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i> | |
| Mycket sällsynta | Andnödssyndrom, inkluderande pneumonit och lungödem, akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4) |
| <i>Magtarmkanalen</i> | |
| Vanliga | Aptitlöshet, lätt illamående och kräkningar |
| Sällsynta | Förstoppning, besvär från magtarmkanalen, diarré |
| Mycket sällsynta | Pankreatit |
| <i>Lever och gallvägar</i> | |
| Sällsynta | Intrahepatisk kolestas eller gulsort |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | |
| Ingén känd frekvens | Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | |
| Vanliga | Urtikaria och andra former av utslag |
| Sällsynta | Fotosensibilisering |
| Mycket sällsynta | Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekroly, kutana lupus erythematosus-liko reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus Erythema multiforme |
| Ingén känd frekvens | |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | |
| Ingén känd frekvens | Feber, asteni |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | |
| Ingén känd frekvens | Muskelkramp |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i> | |
| Vanliga | Impotens |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom

Överdosering av valsartan kan ge uttalad hypotoni, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock. Dessutom kan följande tecken och symptom förekomma orsakade av överdosering av hydroklortiazidkomponenten: illamående, somnolens, hypovolemi och elektrolyttörningar åtföljda av hjärtarytmier och muskelkramper.

Behandling

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symptomens typ och svårighetsgrad. Det är av största vikt att cirkulationen stabiliseras.

Om hypotoni uppstår ska patienten läggas ner och salt och vätsketillägg ska ges snabbt.

Valsartan kan inte elimineras med hjälp av hemodialys på grund av dess starka bindning till plasma, medan clearance av hydroklortiazid kan uppnås med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, valsartan och diuretika, ATC-kod: C09D A03.

Valsartan/hydroklortiazid

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) och hydroklortiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mm Hg eller sänkning med ≥10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 80 mg/12,5 mg (60 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (27 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 80 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i

systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80 mg/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) jämfört med valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) och valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Skillnaden i blodtrycksreduktion mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80 mg/12,5 mg (51 %) och jämfört med valsartan 80 mg (36 %) och valsartan 160 mg (37 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) och valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80 mg/12,5 mg (64 %) och jämfört med placebo (29 %) och hydroklortiazid (41 %).

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (BT <140/90 mmHg eller sänkning av systoliskt BT med ≥20 mmHg eller sänkning av diastoliskt BT med ≥10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (50 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 160 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) jämfört med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Skillnaden i blodtrycksreduktion mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (68 %) och 160 mg/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) och 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) och valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (81 %) och valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (76 %) jämfört med placebo (29 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %) och valsartan 160 mg (59 %).

Valsartore Comp 160 mg/25 mg filmdragerade tabletter:

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (BT <140/90 mmHg eller sänkning av systoliskt BT med ≥20 mmHg eller sänkning av diastoliskt BT med ≥10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (50 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 160 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) jämfört med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Skillnaden i blodtrycksreduktion mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (68 %) och 160 mg/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) och 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) och valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (81 %) och valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (76 %) jämfört med placebo (29 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %) och valsartan 160 mg (59 %).

Dosberoende reduktion av serumkalium förekom i kontrollerade kliniska studier med kombinationen valsartan/hydroklortiazid. Reduktionen av serumkalium var vanligare hos patienter som fick 25 mg hydroklortiazid än hos dem som fick 12,5 mg hydroklortiazid. I kontrollerade kliniska studier med valsartan/hydroklortiazid försvagades hydroklortiazids kaliumsänkande effekt av valsartans kaliumsparande effekt.

Fördelaktiga effekter av kombinationen valsartan/hydroklortiazid på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet är för närvarande okända.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Valsartan

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

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

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas. Efter oral administrering av engångsdos av valsartan ses hos de flesta

patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, vilken är maximal inom 4 till 6 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering uppnås i allmänhet den maximala blodtryckssänkande effekten med alla doser inom 2-4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket.

Plötslig utsättning av valsartan har inte varit förknippad med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") när det gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar.

Hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ($p<0,001$) med 42 % (-24,2 µg/min; 95 % KI: -40,4 till -19,1) med valsartan och ca 3 % (-1,7 µg/min; 95 % KI: -5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna.

I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertonipatienter (BT=150/88 mm Hg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde=102 µg/min; 20–700 µg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiseras till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

Hydroklortiazid

Tiaziddiureтика utövar främst sin effekt i njurens distala tubuli. En receptor med hög affinitet i njurbarken har visat sig vara det primära bindningsstället för tiaziddiuretikas aktivitet och hämning av NaCl-transporten i distala tubuli. Tiazider verkar genom hämning av $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ -symportern, möjlig

genom att konkurrera om Cl^- -bindningsstället, vilket i sin tur påverkar mekanismer för elektrolyt-reabsorptionen: direkt genom en ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär lika stor grad och indirekt genom den diuretiska verkan som reducerar plasmavolymen. Konsekvensen blir en ökad reninaktivitet i plasma, ökad aldosteronsekretion och kaliumförlust i urinen samt reduktion av kaliumnivån i serum. Renin-aldosteronsteget medieras av angiotensin II, därför ger samtidig administrering av valsartan en mindre uttalad reduktion av serumkalium än med hydroklortiazid i monoterapi.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons-samband sägs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\ 000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Valsartan/hydroklortiazid

Den systemiska tillgängligheten av hydroklortiazid reduceras med cirka 30 % då det ges tillsammans med valsartan. Kinetiken av valsartan påverkas inte nämnvärt vid samtidig administrering av hydroklortiazid. Den observerade interaktionen har ingen inverkan på användningen av kombinationen valsartan/hydroklortiazid, eftersom de kontrollerade kliniska studierna har visat en tydlig blodtryckssänkande effekt, större än den som erhålls med de båda läkemedlen var för sig eller med placebo.

Valsartan

Absorption

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration (C_{\max}) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 timmar efter administrering är dock desamma med eller utan födointag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Valsartan visar multiexponentiell avtagande kinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ timme och $t_{1/2\beta}$ ca 9 timmar). Valsartan elimineras främst i feces (ca 83 % av dosen) och i urinen (ca 13 % av dosen), främst som oförändrad

substans. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance ca 2 liter/timme och dess njurclearance är 0,62 liter/timme (ca 30 % av totalclearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

Hydroklortiazid

Absorption

Absorptionen av hydroklortiazid efter en oral dos är snabb (t_{max} ca 2 timmar).

Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska intervallet. Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har liten klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Den apparenta distributionsvolymen är 4-8 l/kg.

Hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras även i erytrocyter, cirka 3 gånger högre än i plasma.

Eliminering

Hydroklortiazid elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på i genomsnitt 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) 30-70 ml/min vid rekommenderad dos av valsartan/hydroklortiazid.

Det finns ingen dokumentation för valsartan/hydroklortiazid på patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance <30 ml/min) och patienter som får dialys. Valsartan binds i hög grad till plasmaproteiner och kan inte elimineras med dialys, medan hydroklortiazid kan elimineras med hjälp av dialys.

Vid nedsatt njurfunktion ökar maximala plasmanivåer i medelvärde och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetikstudie på patienter med lätt (n=6) till måttligt (n=5) nedsatt leverfunktion visade att exponeringen för valsartan var ungefär dubbelt så stor som för friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det finns inga tillgängliga data avseende användning av valsartan till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Leversjukdom påverkar inte farmakokinetiken av hydroklortiazid i någon betydande grad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den potentiella toxiciteten av kombinationen valsartan/hydroklortiazid vid peroral tillförsel studerades på råtta och vit silkesapa i studier på upp till sex månader. Inga fynd kom fram som kunde utesluta användning i terapeutiska doser till mänskliga.

De förändringar som erhölls med kombinationen i långtidotoxicitetsstudier orsakades med största sannolikhet av valsartan. Det toxikologiska målorganet var njuren, med en mer uttalad reaktion hos vit silkesapa än hos råtta. Kombinationen gav upphov till njurskada (nefropati med tubulär basofili, förhöjda värden av urea i plasma, kreatinin i plasma och kalium i serum, ökning av urinvolymen och elektrolyter i urinen vid doser från 30 mg/kg/dag av valsartan + 9 mg/kg/dag av hydroklortiazid till råtta och 10 + 3 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa effekter orsakades förmodligen av ändrad renal hemodynamik. Dessa doser hos råtta motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,3 respektive 1,2 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Höga doser av kombinationen valsartan/hydroklortiazid gav upphov till sänkning av erytrocytindex (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit, vid doser från 100 + 31 mg/kg/dag till råtta och 30 + 9 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa doser hos råtta motsvarar 3,0 respektive 12 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Hos vit silkesapa observerades skador på ventrikelslemhinnan (vid doser från 30 + 9 mg/kg/dag). Kombinationen gav också upphov till hyperplasi i afferenta arterioler i njuren (vid doser från 600 + 188 mg/kg/dag hos råtta och från 30 + 9 mg/kg/dag hos vit silkesapa). Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². Dessa doser hos råtta motsvarar 18 respektive 73 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Ovannämnda effekter tycks vara orsakade av den farmakologiska effekten av höga doser av valsartan (blockad av angiotensin II-inducerad hämning av reninfrisättningen med stimulering av reninproducerande celler) och uppträder också med ACE-hämmare. Dessa fynd tycks sakna relevans för användning av terapeutiska doser av valsartan på mänskliga.

Kombinationen valsartan/hydroklortiazid har inte utvärderats med avseende på mutagenicitet, kromosomskada eller karcinogenicitet, eftersom inga tecken på interaktion mellan de båda substanserna föreligger. Sådana utvärderingar har dock gjorts för valsartan och hydroklortiazid var för sig, och dessa gav inte belägg för mutagenicitet, kromosomskada eller karcinogenicitet.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till mänskliga baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg). Liknande fynd har observerats för kombinationen valsartan/hydroklortiazid hos råtta och kanin. Studier av embryonal-fetal utveckling (Segment II) med valsartan/hydroklortiazid hos råtta och kanin gav inte belägg för teratogenicitet men fostertoxicitet i samband med maternell toxicitet observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmännen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Cellulosapulver
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering
Hypromellos
Makrogol 8000
Talk

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg filmdragerade tablettter
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172).

Valsartore Comp 160 mg/12,5 mg filmdragerade tablettter
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Valsartore Comp 160 mg/25 mg filmdragerade tablettter
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av eller PVC/PVDC/Alu:

Valsartore Comp 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg ja 160 mg/25 mg
Förpackningar om 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 och 100 filmdragerade tablettter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mg/12,5 mg: 27118
160 mg/12,5 mg: 27119
160 mg/25 mg: 27120

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.08.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 12.05.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.3.2025