

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan Comp 160 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ruskea, soikea tabletti, toisella puolella teksti ”HXH” ja toisella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Diovan Comp -valmisteen suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa. On suositeltavaa titrata annos käyttämällä yhdistelmän vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina. Annostitus tulee tehdä, jotta hypotension ja muiden haittavaikutusten riski pienenee.

Suoraa siirtymistä vain yhden lääkkeen käytöstä yhdistelmävalmisteeseen voidaan harkita, jos potilaan verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan pelkällä valsartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla ja ratkaisu on kliinisesti asianmukainen, edellyttäen että kummankin vaikuttavan aineen annos titrataan suositusten mukaisesti.

Diovan 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 (Diovan Comp 320 mg/25 mg).

Verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa.

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

Antotapa

Diovan Comp voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kera.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) \geq 30 ml/min). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin

vuoksi Diovan Comp on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 mL/min) ja anuria (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Diovan Compin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi ja kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), anuria.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.
- Diovan Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 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 säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureettihoitojen (myös hydroklooritiatsidihoidon) aikana on ilmoitettu hypokalemiata. Seerumin kaliumarvojen tiheä seuranta on suositeltavaa.

Tiatsididiureettien (myös hydroklooritiatsidin) käyttöön on liittynyt hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia. Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, lisäävät magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa hypomagnesemiaan. Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin eliminaatiota. Tämä voi aiheuttaa hyperkalsemiaa.

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

Potilaat, joilla on nestehukka ja/tai natriumvaja

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

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevaja (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota Diovan Comp -hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevaja on korjattava ennen Diovan 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 atotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus. Diovan Comp -hoidosta vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei ole riittävästi tietoa. Näin ollen Diovan Comp -hoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi. Diovan Comp -valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

Munaisvaltimostenoozi

Diovan Comp -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilailla, joilla on tois- tai molemminpuolinen munaisvaltimostenoozi tai joiden ainoan munuaisen munaisvaltimo on ahtautunut, sillä näiden potilaiden veren urea-arvot ja seerumin kreatiniiniarvot saattavat suurentua.

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohta 4.2). Seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappoarvojen seuranta on suositeltavaa, jos Diovan Comp -hoitoa annetaan potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

Munuaissiirto

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

Maksan vajaatoiminta

Diovan Compin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, 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 ilmteiden 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. Diovan Comp-hoito tulee välittömästi lopettaa potilailta, joille kehittyy angioedeema eikä Diovan Comp-hoitoa tule aloittaa uudestaan (kts. kohta 4.8).

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

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

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli-, triglyseridi- ja 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 hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

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

Raskaus

Angiotensiini II -antagonistien käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Ellei angiotensiini II -antagonistihoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta verenpainelääkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoidon 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 yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergiaa tai astma.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehitymisessä.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

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 kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja

ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä valsartaaniin että hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

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

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

Muut verenvainelääkkeet

Diovan Comp saattaa voimistaa muiden verenvainetta alentavien lääkkeiden (esim. guanetidiiniin, metyyliidopan, 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 kliinisesti epävarma eikä riittävä estämään niiden käyttöä.

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

NSAID-lääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenvainetta alentavaa tehoa, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Diovan Compin 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

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

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

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

Kuljettajaproteiinit

In vitro-data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1/OATP1B3:n ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon.

Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä tulee noudattaa riittävää huolellisuutta.

Ei yhteisvaikutuksia

Valsartaanilla tehdyissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa valsartaanilla ei ole todettu olevan mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Digoksiinilla ja indometasiinilla voi olla yhteisvaikutuksia Diovan Compin 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 erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, ACTH:n, amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihapon ja salisyylihappojohdosten kanssa). Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä hydroklooritiatsidin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa. (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa

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

Seerumin natriumarvoihin vaikuttavat lääkkeet

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

Digitalisglykosidit

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

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsidiryhmän diureettien yhteiskäyttö kalsiumsuolojen kanssa saattaa aiheuttaa seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. hyperparatyreoosi, maligniteetit tai D-vitamiinivälitteiset tilat) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Diabeteslääkkeet (oraaliset diabeteslääkkeet ja insuliini)

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

Beetasalpaajat ja diatsoksidit

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

Kihti-lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)

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

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset aineet ja muut ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttavat valmisteet

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

Amantadiini

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

Ioninvaihtoresiinit

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

Sytotoksiset aineet

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

Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten vaikutusta.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet

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

Metyylidopa

Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti sekä metyyliidopaa 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 He delmällisyys, 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 estäjälääkitykseen 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 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.

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

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

Jos äiti on käyttänyt angiotensiini II -antagonisteja, lasta tulee seurata tarkoin hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa vaarantaa sikiön ja istukan perfuusion ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle esimerkiksi ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Näin ollen Diovan Compin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosenä syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaani/hydroklooritiatsidihoidossa

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

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

Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaanihoidossa

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Muut yliherkkyyks-/allergiareaktiot kuten seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tuntematon	Vaskuliitti
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinaiset	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksan toimintakoearvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Angioödeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa

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

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

Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen 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	Yliherkkyysoireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Hypokalemia, kohonnut veren rasva-arvo (pääasiassa suuremmilla annoksilla)
Yleiset	Hyponatremia, seerumin magnesiumarvojen pieneneminen, hyperurikemia
Harvinaiset	Hyperkalsemia, kohonnut verensokeri, glukosivirtsaisuus, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinaiset	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinaiset	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinaiset	Päänsärky, huimaus, harhatuntemukset
Silmät	
Harvinaiset	Näkökyvyn huononeminen
Tuntematon	Ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleiset	Posturaalinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinaiset	Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhköpöhö)
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 virtsatie	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset	Nokkosihottuma ja muuntyyppiset ihottumat
Harvinaiset	Valoherkkyys
Tuntematon	Monimuotoinen punavihoittuma
Hyvin harvinaiset	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lupus erythematosuksen tyyppiset iho-reaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleen-

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	aktivoituminen
Tuntematon	Kuume, astenia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskrampit
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Impotenssi

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

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

Valsartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla, sillä se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Hydroklooritiatsidi pystytään kuitenkin poistamaan elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 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 hydrokloori-

tiatsidia (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 systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,6/11,9 mmHg 160/25 mg ryhmässä ja 12,4/10,4 mmHg 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 (diastolinen 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 tutkimusasetelmassa 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/hydroklooritiatsidiyhdistelmät alensivät systolista ja diastolista 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 (diastolinen 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 kliinisissä tutkimuksissa esiintyi seerumin kaliumarvojen annosriippuvaista pienenemistä. Kaliumarvojen pienenemistä esiintyi yleisemmin niillä potilailla, jotka saivat hydroklooritiatsidia annoksella 25 mg kuin niillä, jotka hoidettiin 12,5 mg:n annoksella. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa valsartaanin kaliumia säästävää vaikutusta tasapainotti hydroklooritiatsidin kaliumarvoja alentavaa vaikutusta.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoiton mahdollista suotuisaa vaikutusta kardiovaskulaarimortaliteettiin ja -morbiditeettiin ei toistaiseksi tunneta. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen hydroklooritiatsidihoito pienentää kardiovaskulaarimortaliteetin ja -morbiditeetin riskiä.

Valsartaani

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

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -antagonistit eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän (p < 0,05) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 %

valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoidoa saaneilla luku oli 68,5 % ($p < 0,05$).

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen. Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvan annostelun aikana kaikkien annosten maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 2–4 viikon kuluessa. Vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

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

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuriaa. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80-160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5-10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuriaa (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiini-ryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni ($p < 0,001$) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa. DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja 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 valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinin määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä 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 valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinin määrää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään

ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Hydroklooritiatsidi

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 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 (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

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

Valsartaani

Imeytyminen

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23%. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40% ja plasman huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 50%, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjään mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkittävään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 h). Keskimääräisen AUC-arvon kasvu on lineaarinen ja suhteessa annokseen terapeutisella alueella.

Ruoalla on vähäinen tai olematon kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

Hydroklooritiatsidin absoluuttinen hyötyosuus 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 erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin 1,8-kertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvot ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu kolminkertainen kasvu hydroklooritiatsidin AUC-

arvossa. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu kahdeksankertainen kasvu AUC-arvossa. Hydroklooritiatsidin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Lievää (n = 6) tai kohtalaista (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa valsartaanialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin (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 kestäneissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa ei havaittu mitään, mikä estäisi hoitoannosten käytön ihmisellä.

Yhdistelmähoito aiheutti pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa muutoksia, jotka johtuvat todennäköisesti yhdistelmän sisältämästä valsartaanista. Toksisuus kohdistui munuaisiin ja oli silkkiapinalla voimakkaampaa kuin rotalla. Yhdistelmä aiheutti munuaisvaurioita (nephropatia, johon liittyi tubulaarista basofiliaa, plasman urea- ja kreatiinipitoisuuksien ja seerumin kaliumpitoisuuksien suurenemista, virtsamäärän suurenemista ja virtsan elektrolyyttimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausiannoksilla). Tämä johtui todennäköisesti munuaisten hemodynamiikan muutoksista. Rotan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,3 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 1,2 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Suuriannoksinen valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito johti punasoluindeksien pienenemiseen (punasoluarvot, hemoglobiini, hematokriitti), kun rotalla käytettiin vähintään 100 + 31 mg/kg vuorokausiannoksia ja silkkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksia. Rotan valsartaaniannokset ovat 3,0 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 12 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Silkkiapinalla havaittiin mahan limakalvovaurioita (vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla). Yhdistelmä aiheutti myös munuaisten afferenttien arteriolien hyperplasiaa (rotalla 600 + 188 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). Rotan valsartaaniannokset ovat 18 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 73 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

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

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää ei tutkittu mutageenisuuden, kromosomivaurioiden eikä karsinogeenisuuden suhteen, koska vaikuttavilla aineilla ei ole todettu olevan yhteisvaikutuksia. Kyseiset tutkimukset tehtiin kuitenkin sekä valsartaanilla että hydroklooritiatsidilla erikseen, eikä niissä todettu viitteitä mutageenisuudesta, kromosomivaurioista eikä karsinogeenisuudesta.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg). Rotalla ja kanilla havaittiin samanlaisia löydöksiä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käytön yhteydessä. Teratogeenisuutta ei havaittu, kun alkion ja sikiön kehitystä (segmentti II) seurattiin valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa rotalla ja kanilla. Tutkimuksissa havaittiin kuitenkin emoon kohdistuvaan toksisuuteen liittyvää sikiötoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC/Alu- tai PVC/PVDC/Alu -läpipainopakkaukset: 14, 28, 56, 98 ja 280 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC/PE/PVDC/Alu- tai PVC/PVDC/Alu –yksittäispakatut läpipainopakkaukset: 56x1, 98x1 ja 280x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FIN-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

19618

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. joulukuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. toukokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2018