

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.  
Yksi tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Vaaleanoranssi, soikea, hieman kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painanteena merkintä ”HGH” ja toisella ”CG”.

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Tummanpunainen, soikea, hieman kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painanteena merkintä ”HHH” ja toisella ”CG”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -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.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -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 (Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg).

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

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

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin maksimiannos on 80 mg (ks. kohta 4.4). Hydroklooritiatsidiannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoito on lääkkeen sisältämän valsartaanin vuoksi vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai sappikirroosi ja kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriiset potilaat*

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

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Seerumin elektrolyyttimuutokset

#### *Valsartaani*

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

#### *Hydroklooritiatsidi*

Tiatsididiureettihoidon (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 diureettihoidolla saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttiarvojen säännöllinen seuranta on tarpeen.

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

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

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

#### Potilaat, joilla on vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta tai jokin muu tila, johon liittyy reniiniangiotensiini-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. Valsartan/hydrochlorothiazide -hoidosta vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei ole riittävästi tietoa.

Näin ollen Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

#### Munaisvaltimostenosi

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilailla, joilla on tois- tai molemminpuolinen munaisvaltimostenosi 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 Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden GFR on  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.2). Seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappoarvojen seuranta on suositeltavaa, jos Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoitoa annetaan potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

### Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

### Maksan vajaatoiminta

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandozin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Tiatsideja on käytettävä varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, sillä pienetkin neste- ja elektrolyytitasapainon vaihtelut voivat aiheuttaa maksakooman.

### Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja äänielimen turvotusta, johon on liittynyt ilmäteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjät, käytön yhteydessä. Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz-hoito tulee välittömästi lopettaa potilailta, joille kehittyy angioedeema eikä valsartan/hydrochlorothiazide-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 kolesterolin-, triglyseridien- 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 kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkylpirauhastoiminnan 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 -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### Yleistä

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

### Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamideihin kuuluvan hydroklooritiatsidin käyttöön on liitetty idiosynkraattinen reaktio, joka johtaa akuuttiin, ohimenevään likitaitoisuuteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Reaktion oireita ovat muun muassa näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja ne alkavat tyypillisesti muutaman tunnin tai viikon kuluessa lääkehoidon aloittamisesta. Akuutti ahdaskulmaglaukooma voi hoitamattomana johtaa pysyvään näönmenetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidihoidon keskeyttäminen mahdollisimman pian. Pikaista lääke- tai leikkaushoitoa voi olla tarpeen harkita, ellei silmänpainetta saada hallintaan. Akuutille ahdaskulmaglaukoomalle altistavia riskitekijöitä voivat olla esimerkiksi aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

#### 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 epäilyttäviä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (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-melanoomatyyppinen 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*

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuksien kohoamista ja toksisuutta on raportoitu litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, samanaikaisessa käytössä. Koska tiatsidit pienentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, litiumtoksisuuden riski saattaa edelleen kasvaa valsartaanin/hydroklooritiatsidin samanaikaisen käytön vuoksi. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, seerumin litiumtasoa on seurattava tarkoin.

#### Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

##### *Muut verenpainelääkkeet*

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz saattaa voimistaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyyliidopan, vasodilaattoreiden, ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien, beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja suorat reniinin estäjät) vaikutusta.

*Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)*

Vasoaktiivisten amiinien aikaansaama vaste saattaa heikentyä. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta, eikä se ole niin suuri, että se estäisi niiden käytön.

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

NSAID -lääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa tehoa, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Valsartaani/hydroklooritiatsidi -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) kaksinkertainen esto ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin kanssa*

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto 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 suurentavat aineet*

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

*Kuljettajaproteiinit*

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

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

Ei yhteisvaikutuksia

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

Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

*Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta*

*Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat seerumin kaliumpitoisuuteen*

Hydroklooritiatsidin hypokaleeminen vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään kaliumin erittymistä virtsaan lisääviä diureetteja, kortikosteroideja, ulostuslääkkeitä, ACTH:ta, amfoterisiinia, karbenoksolonia, G-penisilliiniä, salisyylihappoa ja salisyylihappojohdoksia.

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, etenkin ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja tiettyjen psykoosilääkkeiden kanssa.

#### *Seerumin natriumpitoisuuden vaikuttavat lääkkeet*

Esimerkiksi masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden tai epilepsialääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa diureettien hyponatremista vaikutusta. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

#### *Digitalisglykosidit*

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

#### *Kalsiumsuolat ja D-vitamiini*

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsidityyppisten diureettien samanaikainen käyttö kalsiumsuolojen kanssa saattaa aiheuttaa hyperkalsemiaa sille alttiilla potilailla (esim. hyperparatyreoosi, maligniteetti tai D-vitamiinivälitteiset sairaudet), sillä se lisää kalsiumin takaisinimeytymistä tubuluksissa.

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

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

#### *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

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

#### *Kihti­lääkkeet (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 aineet:*

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Toisaalta on odotettavissa, että prokineettiset lääkkeet, kuten sisapridi, saattavat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

#### *Amantadiini*

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien hättävien vaikutusten riskiä.

### *Ioninvaihtajahartsit*

Kolestyramiini tai kolestipoli heikentävät tiatsididiureettien, kuten hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Seurauksena saattaa olla tiatsididiureettien hoitovaikutuksen heikentyminen. Hydroklooritiatsidin ja hartsin antaminen erikseen siten, että hartsia annetaan vähintään 4 tuntia hydroklooritiatsidin antamista ennen tai 4–6 tuntia sen jälkeen, saattaa minimoida tämän 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 kurarejohdosten kaltaisten luustolihasrelaksanttien vaikutusta.

### *Siklosporiini*

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

### *Alkoholi, barbituraatit tai anestesia-aineet*

Tiatsidityyppisten diureettien samanaikainen käyttö muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa (esim. lääkkeet, jotka vähentävät sympaattisen keskushermoston aktiivisuutta tai joilla on suora verisuonia laajentava vaikutus) saattaa voimistaa ortostaattista hypotensiota.

### *Metyylidopa*

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

### *Jodipitoiset varjoaineet*

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

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

### Raskaus

#### *Valsartaani*

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

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

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).



Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Hydroklooritiatsidi*

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

#### Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Näin ollen Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandozin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Sen sijasta on aiheellista käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee etenkin vastasyntyneinä ta keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

#### Hedelmällisyys

Valsartaanin tai hydroklooritiatsidin vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta.

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

Tutkimuksia valsartan/hydrochlorothiatsidi -yhdistelmän 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 on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaani/hydroklooritiatsidihoitossa

##### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Melko harvinainen Nestehukka

##### **Hermosto**

Hyvin harvinainen Huimaus

Melko harvinainen Parestesia

Tuntematon Pyörtyminen

**Silmät**

Melko harvinainen Näön hämärtyminen

**Kuulo ja tasapainoelin**

Melko harvinainen Tinnitus

**Verisuonisto**

Melko harvinainen Hypotensio

**Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Melko harvinainen Yskä

Tunteeton Ei-sydänperäinen keuhkopöhö

**Ruoansulatuselimistö**

Hyvin harvinainen Ripuli

**Luusto, lihakset ja sidekudos**

Melko harvinainen Lihaskipu

Hyvin harvinainen Nivelkipu

**Munuaiset ja virtsatiet**

Tunteeton Munuaisten vajaatoiminta

**Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat**

Melko harvinainen Väsymys

**Tutkimukset**

Tunteeton Seerumin virtsahappopitoisuuksien suureneminen, seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suureneminen, hypokalemia, hyponatremia, veren ureatyypiarvojen suureneminen, neutropenia

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

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

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

Tunteeton Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombositopenia

**Immuunijärjestelmä**

Tunteeton Muut yliherkkyys-/allergiareaktiot kuten seerumitauti

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Tunteeton Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia

**Kuulo ja tasapainoelin**

Melko harvinainen Kiertohuimaus

**Verisuonisto**

Tunteeton Vaskuliitti

**Ruoansulatuselimistö**

Melko harvinainen Vatsakipu

**Maksa ja sappi**

Tunteeton Maksan toimintakoearvojen suureneminen

**Iho ja ihonalainen kudos**

Tunteeton Angioödeema, rakkulainen ihottuma, ihottuma, kutina

**Munuaiset ja virtsatiet**

Tunteeton Munuaisten vajaatoiminta

### Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa

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

#### **Veri ja imukudos**

Harvinainen

Hyvin harvinainen

Trombosytopenia, johon liittyy joskus purppuraa  
Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyyttinen anemia,  
luuytimen vajaatoiminta  
Aplastinen anemia

Tuntematon

#### **Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen

Yliherkkyysoireet

#### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Hyvin yleinen

Hypokalemia, veren lipidiarvojen nousu (pääasiassa suurilla annoksilla)

Yleinen

Hyponatremia, hypomagnesemia, hyperurikemia

Harvinainen

Hyperkalsemia, hyperglykemia, glucosuria ja diabetes mellituksen paheneminen

Hyvin harvinainen

Hypokloreeminen alkaloosi

#### **Psykkiset häiriöt**

Harvinainen

Masentuneisuus, unihäiriöt

#### **Hermosto**

Harvinainen

Päänsärky, heitehuimaus, parestesiat

#### **Silmät**

Harvinainen

Näön heikkeneminen

Tuntematon

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

#### **Sydän**

Harvinainen

Sydämen rytmihäiriöt

#### **Verisuonisto**

Yleinen

Posturaalinen hypotensio

#### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Hyvin harvinainen

Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö)

#### **Ruoansulatuselimistö**

Yleinen

Ruokahaluttomuus, lievä pahoinvointi ja oksentelu

Harvinainen

Ummetus, epämiellyttävä tunne ruoansulatuskanavan alueella, ripuli

Hyvin harvinainen

Haimatulehdus

#### **Maksa ja sappi**

Harvinainen

Intrahepaattinen kolestaasi tai ikterus

#### **Munuaiset ja virtsatiet**

Tuntematon

Munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten vajaatoiminta

#### **Iho ja ihonalainen kudος**

Yleinen

Nokkosihottuma ja muuntyyppiset ihottumat

Harvinainen

Valoherkkyys

Hyvin harvinainen

Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lupus erythematosuksen tyypiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen

Tuntematon

Erythema multiforme

#### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Tunteeton	Kuume, voimattomuus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tunteeton	Lihasspasmit
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleinen	Impotenssi
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</b>	
Tunteeton	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)*

\* 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](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-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 elektrolyytihäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy sydämen rytmihäiriöitä ja lihasspasmeja.

### 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 -reseptorin salpaajat ja diureetit, valsartaani ja diureetit, ATCKoodi: 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 (80/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkittävästi 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  $\geq$  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  $\geq$  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/hydroklooritiatsidiyhdistelmä 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  $\geq$  10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (64 %) kuin lumeryhmässä (29 %) ja hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %).

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  $\geq$  20 mmHg tai diastolisen paineen aleneminen  $\geq$  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  $\geq$  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 toteutetussa 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 alensivat 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  $\geq$  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 %).

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

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

Valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi seerumin 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 säästävä vaikutus tasapainotti hydroklooritiatsidin kaliumarvoja alentavaa vaikutusta.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon 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 -reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT<sub>1</sub>-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT<sub>1</sub>-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT<sub>2</sub>-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT<sub>1</sub>-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT<sub>2</sub>-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta 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 -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniiniin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa,

joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ( $p < 0,05$ ) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). 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 estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ( $p < 0,05$ ).

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

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

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

#### Muut: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) kaksoisesto

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

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

### Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalissa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoreessa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalissa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä  $\text{Na}^+$ :n  $\text{Cl}^-$ :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla  $\text{Cl}^-$ -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 erityks 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 Farmakokineetikka**

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi

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

### Valsartaani

#### *Imeytyminen*

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23%. Ruoka vähentää (AUC -arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40% ja plasman huippupitoisuuksia ( $C_{\max}$ ) noin 50%, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa



vai tyhjään mahaan. AUC -arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### *Jakautuminen*

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

#### *Biotransformaatio*

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

#### *Eliminaatio*

Valsartaanin eliminaatiokinetiikka on multiekspontiaalinen ( $t_{1/2\alpha} < 1$  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 nousu on lineaarinen ja suhteessa annokseen hoitoalueella. Ruoalla on hydroklooritiatsidin imeytymiseen vain vähäinen vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70%.

##### *Jakautuminen*

Näennäinen jakautumistilavuus on 4–8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40–70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin 3-kertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

##### *Eliminaatio*

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä enimmäkseen muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika plasmasta on terminaalisen eliminaation vaiheessa keskimäärin 6–15 tuntia. Toistuva anto ei muuta hydroklooritiatsidin kinetiikkaa, ja akkumulaatiota tapahtuu erittäin vähän, jos lääkettä annetaan kerran päivässä. 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 valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Suositusannoksia käytettäessä Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan glomerulusten suodatusnopeus (GFR) 30–70 ml/min.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandozin 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.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasmapitoisuudet ja AUC-tasot ovat tavanomaista suurempia ja ainetta erittyy virtsaan vähemmän. Lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä hydroklooritiatsidin AUC-arvon on todettu olevan 3-kertainen. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ollessa kyseessä AUC-arvon on havaittu nousevan 8-kertaiseksi. 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 vapaaehtoisin (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 (nefroptia, johon liittyi tubulaarista basofiilia, plasman urea- ja kreatiniinipitoisuuksien ja seerumin kaliumpitoisuuksien suurenemista, virtsamäärän suurenemista ja virtsan elektrosyyttimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausiannoksilla). Tämä johtui todennäköisesti munuaisten hemodynamiikan muutoksista. Rotan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,3 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 1,2 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). (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 suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). (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 suuruisia kehon pinta-alan

perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). Rotan valsartaaniannokset ovat 18 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 73 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). (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/m<sup>2</sup> -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg). Rotalla ja kanilla havaittiin samanlaisia löydöksiä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käytön yhteydessä. Teratogeenisuutta ei havaittu, kun alkion ja sikiön kehitystä (segmentti II) seurattiin valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa rotalla ja kanilla. Tutkimuksissa havaittiin kuitenkin emoon kohdistuvaan toksisuuteen liittyvää sikiötoksisuutta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletitydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Päällyste:

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg*

Hypromelloosi

Makrogoli 8000

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/12,5 mg*

Hypromelloosi

Makrogoli 8000

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz* 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz* 80 mg/12,5 mg ja 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/PVDC/AL -läpipainopakkaukset

PVC/PE/PVDC/AL -läpipainopakkaukset

PA/AL/PVC/AL -läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

80 mg/12,5 mg: 27496

160 mg/12,5 mg: 27497

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

13.12.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.11.2018