

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	80 mg/12,5 mg kalvo-päällysteiset tabletit	160 mg/12,5 mg kalvo-päällysteiset tabletit	160 mg/25 mg kalvo-päällysteiset tabletit	320 mg/12,5 mg kalvo-päällysteiset tabletit	320 mg/25 mg kalvo-päällysteiset tabletit
laktoosi	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg	100,70 mg	88,83 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

80 mg/12,5 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita ja kaksoiskuperia.
160 mg/12,5 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat punaruskeita, soikeita ja kaksoiskuperia.
160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanruskeita, soikeita ja kaksoiskuperia.
320 mg/12,5 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita ja kaksoiskuperia.
320 mg/25 mg: kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, soikeita ja kaksoiskuperia; toisella puolella on jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Suositusannos on yksi Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Suositusannos on yksi Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Suositusannos on yksi Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Suositusannos on yksi Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg 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 Krka -hoidolla saavutettava kliininen vaste tulee arvioida hoidon aloittamisen jälkeen. Jos verenpaine on edelleen liian korkea, annosta voidaan suurentaa suurentamalla jommankumman vaikuttavan aineen annosta aina enimmäisannokseen saakka (valsartaania 320 mg, hydroklooritiatsidia 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 Krka 320 mg/25 mg -hoidosta ei 8 viikon kuluttua havaita olleen asianmukaista lisähyötyä, on harkittava jonkin muun verenpainelääkkeen lisäämistä hoitoon tai valmisteiden vaihtamista johonkin muuhun verenpainelääkkeeseen (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Antotapa

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja ne tulee ottaa veden kanssa.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on 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 Krka -valmiste on vasta-aiheinen potilaille, 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 enimmäisannos on 80 mg (ks. kohta 4.4). Hydroklooritiatsidin annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Valmisteen sisältämän valsartaanin johdosta

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai sappikirroosi ja kolestaasi (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen 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.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (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 ja oireinen hyperurikemia.
- Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -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 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

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 diureettihoidon saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttiarvojen säännöllinen seuranta on tarpeen.

Potilaat, joilla on nestehukka ja/tai natriumvajaus

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

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -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 pitää aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käytöstä vaikeaa sydämen vajaatoimintaa

sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoa. Näin ollen Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -hoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

Munaisvaltimostenooosi

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilaille, joilla on tois- tai molemminpuolinen munaisvaltimostenooosi 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 Krka -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 aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohta 4.2). Seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappoarvojen seuranta on suositeltavaa, jos Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -hoitoa annetaan potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

Munuaissiirto

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

Maksan vajaatoiminta

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tiatsididiureetteja pitää 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 sekä kurkunpään ja äänihuulten turvotusta, mihin on liittynyt ilmateiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta; joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjät, käytön yhteydessä. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -hoito pitää välittömästi lopettaa potilailta, joille kehittyy angioedeema, eikä Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -hoitoa saa aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

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

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit, myös hydroklooritiatsidi, voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli-, triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannosta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa. Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan tiedossa olevaa kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoyliherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, hoito on suositeltavaa lopettaa. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, 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 aikakin 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 -reseptorin salpaajille. 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 kehittämisessä.

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.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imemytimishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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 eimelanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä valsartaaniin että hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien sekä tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Valsartaanin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuksia on suositeltavaa seurata huolellisesti.

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

Muut verenpainelääkkeet

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka saattaa voimistaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyyliidopan, vasodilataattorien, ACE:n estäjien, angioreseptorin 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, asetyyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet

NSAID-lääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa tehoa, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteiden 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) kaksoisesto

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 verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurettavat 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 yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä on noudatettava riittävää huolellisuutta.

Ei yhteisvaikutuksia

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

Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat seerumin kaliumpitoisuuksiin

Hydroklooritiatsidin seerumin kaliumpitoisuutta 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 (torsades de pointes).

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

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

Tiatsididiureettien, kuten hydroklooritiatsidin, ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsidiryhmän diureettien yhteiskäyttö kalsiumsuolojen kanssa saattaa aiheuttaa seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista potilailla, 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 diatsoksidi

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 motiliteettiä 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 munuaisten kautta 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 narkoottiset aineet

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

Metyylidopa

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

Jodipitoiset varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteiden 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 vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriötä ja trombosytopeniaa.

Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Näin ollen Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -valmisteen 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. Myös yksittäisissä valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaduissa raporteissa ilmoitetut haittavaikutukset esitetään alla. 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 valmisteeseen sisältämiä vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

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

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 Väsymys

Tutkimukset

Tuntematon Seerumin virtsahappopitoisuuksien suureneminen, seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suureneminen, hypokalemia, hyponatremia, veren ureatyyppi-arvojen suureneminen, neutropenia

Lisätietoa valmisteeseen vaikuttavista aineista

Valmisteeseen jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -yhdistelmähoidon yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisten tutkimusten yhteydessä eikä valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen.

Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaanihoidossa

Veri ja imukudos

Tunteeton	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Tunteeton	Muut yliherkkyyks-/allergiareaktiot kuten seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tunteeton	Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Kuulo ja tasapainoelin	
Tunteeton	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tunteeton	Vaskuliitti
Ruoansulatuselimistö	
Tunteeton	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tunteeton	Maksan toimintakoearvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Tunteeton	Angioedeema, ihottuma, kutina
Munuaiset ja virtsatie	
Tunteeton	Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa

Hydroklooritiatsidia on käytetty runsaasti vuosien ajan ja usein suurempina annoksina kuin Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka -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)	
Tunteeton	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä) ¹
Veri ja imukudos	
Harvinaiset	Trombositopenia, johon liittyy joskus purppuraa
Hyvin harvinaiset	Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyttinen anemia, luuydinlama
Tunteeton	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinaiset	Yliherkkyyksireaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Hypokalemia, kohonnut veren rasva-arvot (pääasiassa suuremmilla annoksilla)
Yleiset	Hyponatremia, seerumin magnesiumarvojen pieneneminen, hyperurikemia
Harvinaiset	Hyperkalsemia, kohonnut verensokeri, glukoosivirtsaisuus, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen
Hyvin harvinaiset	Hypokloreeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Harvinaiset	Masentuneisuus, unihäiriöt
Hermosto	
Harvinaiset	Päänsärky, huimaus, harhatunteukset
Silmät	
Harvinaiset	Näkökyvyn huononeminen

Tuntematon	Ahdaskulmaglaukooma
Sydän	
Harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleiset	Posturaalinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinaiset	Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö)
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 t	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleiset	Nokkosihottuma ja muuntyyppiset ihottumat
Harvinaiset	Valoherkkyys
Hyvin harvinaiset	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lupus erythematosuksen tyyppiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen
Tuntematon	Monimuotoinen punavihoittuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Tuntematon	Kuume, astenia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihaskrampit
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Impotenssi

¹Ei-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 lihasspasmeja.

Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta. Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää. Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja hänelle tulee antaa nopeasti suola- ja nestelisiä. Valsartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla, sillä se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Hydroklooritiatsidi pystytään kuitenkin poistamaan elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 12,5 mg hydroklooritiatsidihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (80/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,9/11,3 mmHg) kuin hydroklooritiatsidi annoksella 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) tai 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen \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 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 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 \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 mmHg 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 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-reseptorivaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT1-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT1-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT2-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormonireseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -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 estäjähoitoa 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 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, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniinipitoisuus < 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 kreatiniinipitoisuuden keskiarvo 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.

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

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliossa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoreessa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na^+ :n Cl^- :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl^- sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurena määränä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis 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 ihosyvän 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 sitä annetaan samanaikaisesti valsartaanin kanssa. Valsartaanin kinetiikka ei muutu juurikaan, kun se otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Tällä yhteisvaikutuksella ei ole merkitystä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhteiskäytön kannalta. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on näet todettu, että yhdistelmä alentaa verenpainetta selvästi ja myös voimakkaammin kuin kumpikaan vaikuttava aine yksinään tai lumelääke.

Valsartaani

Imeytyminen

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

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

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

Ruoalla on vähäinen tai olematon kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

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 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 Krka -annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on 30–70 ml/min.

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

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

Maksan vajaatoiminta

Lievää (n=6) tai kohtalaista (n=5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa valsartaanialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Valsartaanin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.3). Maksasairaus ei vaikuta merkittävässä määrin hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Yhdistelmähoito aiheutti pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa muutoksia, jotka johtuvat todennäköisesti yhdistelmän sisältämästä valsartaanista. Toksisuus kohdistui munuaisiin ja oli silkkiapinalla voimakkaampaa kuin rotalla. Yhdistelmä aiheutti munuaisvaurioita (nefropatia, johon liittyi tubulaarista basofiliaa, plasman urea- ja kreatiniinipitoisuuksien ja seerumin kaliumpitoisuuksien suurenemista, virtsamäärän suurenemista ja virtsan elektrosyyttimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausiannoksilla). Tämä johtui todennäköisesti munuaisten 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 suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). Rotan valsartaaniannokset ovat 18 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 73 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia 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 (E460)
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E572)
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni K-25
Piidioksidi, vedetön, kolloidinen

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Punainen rautaoksidi (E172, vain 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteisissä tableteissa)
Keltainen rautaoksidi (E172, vain 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/25 mg kalvopäällysteisissä tableteissa)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-folio/alumiinifolio): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 kalvopäällysteistä tabletti pakattuna koteloon.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-folio/alumiinifolio): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 kalvopäällysteistä tabletti pakattuna koteloon.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-folio/alumiinifolio): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 kalvopäällysteistä tabletti pakattuna koteloon.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-folio/alumiinifolio): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 kalvopäällysteistä tabletti pakattuna koteloon.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-folio/alumiinifolio): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 kalvopäällysteistä tabletti pakattuna koteloon.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Tukholma

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

80 mg/12, 5 mg: 24602

160 mg/12,5 mg: 24603

160 mg/25 mg: 24604

320 mg/12,5 mg: 28484

320 mg/25 mg: 28485

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2009/15.5.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2018