

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -valmisteen suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti kerran

vuorokaudessa. On suositeltavaa titrata annos käyttämällä yhdistelmän vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina. 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/Hydroklortiazid Actavis -hoidolla saavutettava kliininen vaste tulee arvioida hoidon aloittamisen jälkeen. Jos verenpaine on edelleen liian korkea, annosta voidaan suurentaa suurentamalla jommankumman vaikuttavan aineen annosta aina maksimiannokseen saakka (valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg).

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

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

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, sappikirroosi ja kolestaasi.
- Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min), anuria.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia ja oireinen hyperurikemia.

- Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Seerumin elektrolyyttimuutokset

###### *Valsartaani*

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

###### *Hydroklooritiatsidi*

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

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

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

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

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

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

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

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

##### Munuaisvaltimostenoo

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

##### Primaarinen hyperaldosteronismi

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

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

### Munuaissiirto

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Aikaisempi angioedeema

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

### Systeeminen lupus erythematosus (LED)

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

### Muut aineenvaihduntahäiriöt

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

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan tiedossa olevaa kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. 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 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 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 lääkytys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

## Yleistä

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

## Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen akuutti ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamideihin kuuluvan hydroklooritiatsidin käyttöön on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään myopiaan sekä akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehitymisessä.

## Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

## Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

## Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Valsartan/Hydroklooritiatsidi Actaviksen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

## Apuaineet

### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### *Lesitiini*

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

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Litiumtoksisuuden riski saattaa oletettavasti kasvaa käytettäessä Valsartan/Hydroklortiazid Actavis -lääkettä, koska tiatsidit pienentävät litiumin munuaispuhdistumaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti.

### *Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta*

#### *Muut verenpainelääkkeet*

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

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

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

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

NSAID-lääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa tehoa, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Valsartan/Hydroklortiazid Actaviksen ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi myös johtaa munuaistoiminnan huononemiseen ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

### Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

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

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla

liittyy 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 suurentavat aineet*

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

#### *Kuljettajaproteiinit*

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

#### *Ei yhteisvaikutuksia*

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

#### Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

#### *Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta*

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

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

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

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

#### *Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

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

#### *Digitalisglykosidit*

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

### *Kalsiumsuolat ja D-vitamiini*

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

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

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

### *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

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

### *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 valmisteet*

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

### *Amantadiini*

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

### *Ioninvaihtoresiinit*

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

### *Sytotoksiset aineet*

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

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

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

### *Siklosporiini*

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.



### *Alkoholi, barbituraatit ja narkootiset aineet*

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

### *Metyylidopa*

Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti sekä 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 tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

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

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

#### *Hydroklooritiatsidi*

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

### Imetys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

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

### Haittavaikutukset

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

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaani/hydroklooritiatsidihoidossa

<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	
Melko harvinaiset	Nestehukka
<u>Hermosto</u>	
Melko harvinaiset	Parestesia
Hyvin harvinaiset	Huimaus
Tuntematon	Pyörtyminen
<u>Silmät</u>	
Melko harvinaiset	Näön hämärtyminen
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	
Melko harvinaiset	Tinnitus
<u>Verisuonisto</u>	
Melko harvinaiset	Hypotensio
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	
Melko harvinaiset	Yskä
Tuntematon	Ei-sydänperäinen keuhkopöhö

<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Hyvin harvinaiset	Ripuli
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Melko harvinaiset	Lihaskipu
Hyvin harvinaiset	Nivelkipu
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	
Melko harvinaiset	Väsymys
<u>Tutkimukset</u>	
Tuntematon	Seerumin virtsahappopitoisuuksien suureneminen, seerumin bilirubiini- ja kreatiinipitoisuuksien suureneminen, hypokalemia, hyponatremia, veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen, neutropenia

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

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

Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaanihoidossa

<u>Veri ja imukudos</u>	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombosytopenia
<u>Immuunijärjestelmä</u>	
Tuntematon	Muut yliherkkyys-/allergiareaktiot kuten seerumitauti
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	
Tuntematon	Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen, hyponatremia
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
<u>Verisuonisto</u>	
Tuntematon	Vaskuliitti
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Melko harvinaiset	Vatsakipu
<u>Maksa ja sappi</u>	
Tuntematon	Maksan toimintakoearvojen suureneminen
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	
Tuntematon	Angioedeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta

### Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa

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

<u>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</u> Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
<u>Veri ja imukudos</u> Harvinaiset Hyvin harvinaiset Tuntematon	Trombosytopenia, johon liittyy joskus purppuraa Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta Aplastinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u> Hyvin harvinaiset	Yliherkkyysoireyhtymät
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u> Hyvin yleiset Yleiset Harvinaiset Hyvin harvinaiset	Hypokalemia, kohonneet veren rasva-arvot (pääasiassa suuremmilla annoksilla) Hyponatremia, seerumin magnesiumpitoisuuden pieneneminen, hyperurikemia Hyperkalsemia, kohonnut verensokeri, glukoosivirtsaisuus, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen Hypokloreeminen alkaloosi
<u>Psyykkiset häiriöt</u> Harvinaiset	Masentuneisuus, unihäiriöt
<u>Hermosto</u> Harvinaiset	Päänsärky, huimaus, parestesia
<u>Silmät</u> Harvinaiset Tuntematon	Näkökyvyn huononeminen Suonikalvon effuusio, akuutti ahdaskulmaglaukooma, akuutti likinäköisyys
<u>Sydän</u> Harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt
<u>Verisuonisto</u> Yleiset	Posturaalinen hypotensio
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u> Hyvin harvinaiset	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
<u>Ruoansulatuselimistö</u> Yleiset Harvinaiset Hyvin harvinaiset	Ruokahaluttomuus, lievä pahoinvointi ja oksentelu Ummetus, epä mukava tunne ruoansulatuskanavan alueella, ripuli Haimatulehdus
<u>Maksa ja sappi</u> Harvinaiset	Intrahepaattinen kolestaasi tai ikterus

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollapsiin ja/tai sokkiin. Valmisteiden sisältämän hydroklooritiatsidin yliannoksen yhteydessä voi esiintyä myös seuraavia oireita ja merkkejä: pahoinvointi, uneliaisuus, hypovolemia ja elektrolyyttihäiriöt, 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 elimistöistä dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 320 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 320/25 mg tai 320/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin 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 alensivat 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 kaliumpitoisuuden annosriippuvaista pienenemistä. Kaliumpitoisuuden pienenemistä esiintyi yleisemmin niillä potilailla, jotka saivat hydroklooritiatsidia annoksella 25 mg kuin niillä, jotka hoidettiin 12,5 mg:n annoksella. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa valsartaanin kaliumia säästävä vaikutus tasapainotti hydroklooritiatsidin kaliumpitoisuutta alentavaa vaikutusta.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon mahdollista suotuisaa vaikutusta kardiovaskulaarimortaliteettiin ja -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 -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ( $p < 0,05$ ) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n 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 tyyppin 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 tyyppin 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 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 tyyppin 2 diabetes ja albuminuriaa (keskiarvo 102 mikrog/min, 20 - 700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinin määrää hypertensiivisillä tyyppin 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 tyyppin 2 diabeetikoilla.

*Muu: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 salpajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

### Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliossa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä  $\text{Na}^+$   $\text{Cl}^-$  -kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla  $\text{Cl}^-$  sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismiin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurena määrinä) 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 Farmakokinetiikka**

### 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 tyhjiin mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkittävään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

### *Eliminaatio*

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

## Hydroklooritiatsidi

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

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

### *Eliminaatio*

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

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Systemisen 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 hypertensiotilailta) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Yhdistelmähoito aiheutti pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa muutoksia, jotka johtuvat todennäköisesti yhdistelmän sisältämästä valsartaanista. Toksisuus kohdistui munuaisiin ja oli silkkiapinalla voimakkaampaa kuin rotalla. Yhdistelmä aiheutti munuaisvaurioita (nefropatia, johon liittyi tubulaarista basofiliaa, plasman urea- ja kreatiniinipitoisuuksien ja seerumin kaliumpitoisuuksien suurenemista, virtsamäärän suurenemista ja virtsan elektrosyyttimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausiannoksilla). Tämä johtui todennäköisesti munuaisten hemodynamiikan muutoksista. Rotan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5-kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia 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 suuruuksia 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 (punasolunäärä, hemoglobiini, hematokriitti), kun rotalla käytettiin vähintään 100 + 31 mg/kg vuorokausiannoksia ja silkkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksia. Rotan valsartaaniannokset

ovat 3,0 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 12 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

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

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

*Kalvopäällyste:*

Poly(vinyylialkoholi)  
Talkki

Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Lesitiini (sisältää sojaöljyä) (E322)  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

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

Kestoaika tablettipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen on 100 päivää.

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaukset.  
Tablettipurkit (PE), joissa paikoilleen napsautettava kansi (PE) ja sinettirengas.

### Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg: 28154  
Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg: 28155

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

Myyntilupien myöntämisen päivämäärä: 19.9.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.4.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.4.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETSNAMN

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg filmdragerade tabletter

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg tablett innehåller 156,38 mg laktosmonohydrat och 1,01 mg lecitin (innehåller sojaolja).

En filmdragerad Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg tablett innehåller 143,88 mg laktosmonohydrat och 1,01 mg lecitin (innehåller sojaolja).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg: Rosa, oval, filmdragerad och bikonvex tablett med storleken 18,9 x 7,5 mm. Försedd med märkningen "V" på den ena sidan och "H" på den andra sidan av tablett.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg: Gul, oval, filmdragerad och bikonvex tablett med storleken 18,9 x 7,5 mm. Försedd med märkningen "V" på den ena sidan och "H" på den andra sidan av tablett. Tablett är försedd med brytskåra på den ena sidan och på kanterna. Tablett kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis är ett läkemedel med fast kombination för behandling av patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid ensamt.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Den rekommenderade dosen av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis är en filmdragerad tablett en gång dagligen. Dosen ska helst titreras med de aktiva substanserna var för sig. Dostitrering krävs för att hålla risken för hypotension och andra biverkningar möjligast låg. Direkt övergång från ett läkemedel till kombinationspreparat kan övervägas om patientens blodtryck inte fås under tillräcklig kontroll med enbart valsartan eller hydroklortiazid och denna lösning anses kliniskt adekvat, samt under förutsättning att dostitreringssekvensen för de enskilda läkemedlen följs.

Klinisk respons på Valsartan/Hydroklortiazid Actavis bör utvärderas efter det att behandlingen startats. Om blodtrycket förblir på en för hög nivå, kan dosen höjas genom att öka endera av komponenterna ända upp till en högsta dos av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis på 320 mg/25 mg.

Den blodtryckssänkande effekten blir påtaglig inom 2 veckor och hos de flesta patienterna uppnås maximal effekt inom fyra veckor. Hos vissa patienter kan dock 4 - 8 veckors behandling behövas; vilket bör beaktas vid dostitrering.

Om ingen relevant, ytterligare effekt ses med kombinationen valsartan/hydroklortiazid i doser på 320 mg/25 mg efter 8 veckor, bör tillägg av ytterligare ett blodtryckssänkande läkemedel eller övergång till något alternativt blodtryckssänkande läkemedel övervägas (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

### Särskilda populationer

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lindrig eller måttlig njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet,  $GFR \geq 30$  ml/min). Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Valsartan/Hydroklortiazid Actavis kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ( $GFR < 30$  ml/min) och anuri (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4). Hydroklortiaziddosen behöver inte justeras för patienter med mild eller måttlig leverinsufficiens. På grund av valsartankomponenten, är Valsartan/Hydroklortiazid Actavis kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och hos patienter med kolestas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

#### *Pediatrisk population*

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis rekommenderas inte till barn under 18 års ålder beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

### Administreringsätt

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis ska tas med vatten, men kan tas oberoende av måltider.

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, övriga sulfonamidderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
- Svårbehandlad hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Samtidig användning av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Elektrolytförändringar i serum

###### *Valsartan*

Samtidig medicinering med kaliumtillägg, kaliumsparande diuretika, saltersättningsmedel innehållande kalium eller medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Adekvat övervakning av kaliumnivåerna bör ske.

###### *Hydroklortiazid*

Hypokalemi har rapporterats under behandling med tiaziddiuretika, så även med hydroklortiazid. Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas. Behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har förknippats med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, däribland hydroklortiazid, ökar urinutsöndringen av magnesium i urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi. Kalciumutsöndringen reduceras däremot av tiaziddiuretika, vilket kan resultera i hyperkalcemi. Hos varje patient som får behandling med diuretika bör serumelektrolyter bestämmas regelbundet med lämpligt mellanrum.

##### Patienter med natrium- och/eller vätskebrist

Patienter som får tiaziddiuretika, såsom hydroklortiazid, ska observeras med avseende på kliniska tecken på störningar i kroppens vätske- eller elektrolytbalans.

Hos patienter med svår natrium- och/eller vätskebrist (t.ex. vid behandling med höga doser diuretika) kan i sällsynta fall symtomgivande hypotension uppträda efter att behandling med Valsartan/Hydroklortiazid Actavis påbörjats. Natrium- och/eller vätskebrist ska korrigeras innan behandling med Valsartan/Hydroklortiazid Actavis påbörjas.

##### Patienter med svår, kronisk hjärtsvikt eller något annat tillstånd förknippat med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet

Hos patienter vars njurfunktion kan vara beroende av renin-angiotensin-aldosteronsystemets aktivitet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt) har behandling med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) associerats med oliguri och/eller progressiv azotemi och i sällsynta fall med akut njursvikt och/eller dödsfall.

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktionen. Användning av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis till patienter med svår hjärtsvikt är inte tillräckligt dokumenterad.

Det kan därför inte uteslutas att även användning av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis på grund av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan vara förenad med försämring av njurfunktionen.

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis ska inte användas till dessa patienter.

##### Njurartärstenos

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis ska inte ges till patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller unilateral stenosis i en kvarvarande njure, eftersom blodurea och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.



### Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med Valsartan/Hydroklortiazid Actavis, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktivt.

### Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion då kreatininclearance är  $\geq 30$  ml/min (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas om Valsartan/Hydroklortiazid Actavis används till patienter med nedsatt njurfunktion.

### Njurtransplantation

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet av om en behandling med valsartan/hydroklortiazid är säker hos patienter som nyligen har genomgått en njurtransplantation.

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas, ska Valsartan/Hydroklortiazid Actavis användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2). Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även smärre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma.

### Tidigare angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvud och stämband, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med valsartan. Vissa av dessa patienter hade tidigare fått angioödem med andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare. En behandling med Valsartan/Hydroklortiazid Actavis bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem, och behandlingen bör inte tas upp på nytt (se avsnitt 4.8).

### Systemisk lupus erythematosus (SLE)

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

### Andra metabola störningar

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

Tiazider kan minska kalciumutsöndringen i urinen och ge en övergående och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Påtaglig hyperkalcemi kan hänga samman med en bakomliggande hyperparatyreos. Tiazidbehandlingen ska utsättas innan test på paratyreoideafunktionen utförs.

### Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet rekommenderas skydd av de hudytor som annars skulle exponeras för solljus eller artificiellt UVA-ljus.

### Graviditet

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

### Allmänt

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

### Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta, och dessa uppkommer vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

### Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar hydroklorotiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av hydroklorotiazid kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

### Akut respiratorisk toxicitet

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

## Hjälpämnen

### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### *Lecitin*

Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Interaktioner som gäller för både valsartan och hydroklortiazid

#### *Samtidig användning rekommenderas inte*

##### *Litium*

Reversibla ökning av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister och tiazider (såsom hydroklortiazid). Eftersom tiazider minskar renal clearance av litium, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

#### *Försiktighet krävs vid samtidig användning*

##### *Andra blodtryckssänkande medel*

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hämmare, angiotensin antagonist, betareceptorblockerare, kalciumflödeshämmare och direkta reninhämmare).

##### *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)*

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

##### *Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), bl.a. selektiva COX2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID*

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt som NSAID, kan den blodtryckssänkande effekten minska.

Dessutom kan samtidig användning av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis och NSAID leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion och en höjning av serumkalium. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när behandlingen inleds, liksom adekvat hydrering av patienten.

### Interaktioner förknippade med valsartan

#### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med ARB, ACE-hämmare eller aliskiren*

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

### Preparat med vilka samtidig användning inte rekommenderas

*Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna*

Om läkemedel som möjligen kan påverka kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan, är övervakning av kaliumnivåerna i plasma på sin plats.

### *Transportproteiner*

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

### *Inga interaktioner*

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

### Interaktioner förknippade med hydroklortiazid

#### *Försiktighet krävs vid samtidig användning*

#### *Läkemedel som påverkar serumkaliumnivån*

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

#### *Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes*

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

#### *Läkemedel som påverkar serumnatriumnivån*

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

#### *Digitalisglykosider*

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

#### *Kalciumsalter och vitamin D*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av tiaziddiuretika med kalciumsalter kan orsaka hyperkalcemi hos patienter med predisposition för hyperkalcemi (t.ex. hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade tillstånd) genom att öka tubulär återabsorption av kalcium.

#### *Diabetesmedel (peroral antidiabetika och insulin)*

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig. Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

#### *Betareceptorblockerare och diazoxid*

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

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

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

#### *Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrointestinal motilitet*

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

#### *Amantadin*

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

#### *Jonbytarresiner*

Absorptionen av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, minskas av kolestyramin och kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. En spridning av doseringen av hydroklortiazid och resiner så att hydroklortiazid administreras åtminstone 4 timmar innan eller 4 - 6 timmar efter administreringen av resiner, skulle däremot möjligen kunna minimera interaktionen.

#### *Cytotoxiska medel*

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

#### *Icke-depolariserande muskelavslappande medel (t.ex. tubokurarin)*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappande medel som kurarederivat.

#### *Ciklosporin*

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

#### *Alkohol, barbiturater och narkotiska ämnen*

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

#### *Metyldopa*

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

### *Jodkontrastmedel*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### *Valsartan*

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

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

Det är känt att en behandling med angiotensin II-antagonister under den andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, långsammare skullförbening) och neonatal toxicitet (njurfunktionen kan svikta och barnet uppvisa hypotoni samt hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Hydroklortiazid*

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

### Amning

Eftersom det inte finns någon information angående användning av valsartan under amning, och då hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjölk, rekommenderas inte Valsartan/Hydroklortiazid Actavis under amning. I samband med amning ska alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil väljas. Detta gäller särskilt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier gällande Valsartan/Hydroklortiazid Actavis-läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet ibland kan förkomma.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar och laboratorieresultat som rapporterats i kliniska studier och som förekom mera frekvent med valsartan plus hydroklortiazid jämfört med placebo samt enskilda rapporter efter godkännandet för försäljning presenteras nedan ordnade efter organsystem. Biverkningar som är kända för de enskilda substanserna då de administreras var för sig, men som inte observerats i de kliniska studierna, kan också förekomma vid behandling med kombinationen valsartan/hydroklortiazid.

### **Biverkningar**

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens, med de vanligaste först, på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde rangordnas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens av biverkningar med valsartan/hydroklortiazid

<u>Metabolism och nutrition</u>	
Mindre vanliga	Dehydrering
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Mindre vanliga	Parestesier
Mycket sällsynta	Yrsel
Ingen känd frekvens	Synkope
<u>Ögon</u>	
Mindre vanliga	Dimsyn
<u>Öron och balansorgan</u>	
Mindre vanliga	Tinnitus
<u>Blodkärl</u>	
Mindre vanliga	Hypotoni
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
Mindre vanliga	Hosta
Ingen känd frekvens	Icke-kardiogent lungödem
<u>Magtarmkanalen</u>	
Mycket sällsynta	Diarré
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
Mindre vanliga	Myalgi
Mycket sällsynta	Artralgi
<u>Njurar och urinvägar</u>	
Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	
Mindre vanliga	Trötthet
<u>Undersökningar</u>	
Ingen känd frekvens	Ökad halt urinsyra i serum, ökat bilirubin och kreatinin i serum, hypokalemi, hyponatremi, stegring av ureakväve i blodet, neutropeni

### Tilläggsinformation om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna kan potentiellt även uppträda med Valsartan/Hydroklortiazid Actavis, även om de inte observerats i de kliniska studierna eller efter godkännandet för försäljning.

Tabell 2. Frekvens av biverkningar med valsartan

<u>Blodet och lymfsystemet</u> Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni
<u>Immunsystemet</u> Ingen känd frekvens	Andra överkänslighets-/allergiska reaktioner, inklusive serumsjuka
<u>Metabolism och nutrition</u> Ingen känd frekvens	Förhöjt serumkalium, hyponatremi
<u>Öron och balansorgan</u> Mindre vanliga	Vertigo
<u>Blodkärl</u> Ingen känd frekvens	Vaskulit
<u>Magtarmkanalen</u> Mindre vanliga	Buksmärta
<u>Lever och gallvägar</u> Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden
<u>Hud och subkutan vävnad</u> Ingen känd frekvens	Angioödem, bullöst hudutslag, hudutslag, klåda
<u>Njurar och urinvägar</u> Ingen känd frekvens	Njursvikt

Tabell 3. Frekvens av biverkningar med hydroklortiazid

Förskrivning av hydroklortiazid har varit omfattande i många år, ofta i högre doser än med dem som ingår i Valsartan/Hydroklortiazid Actavis. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med monoterapi av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid.

<u>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</u> Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
<u>Blodet och lymfsystemet</u> Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Trombocytopeni, ibland med purpura Agranulocytos, leukopeni, hemolytisk anemi, benmärgsdepression Aplastisk anemi
<u>Immunsystemet</u> Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner



<u>Metabolism och nutrition</u>	
Mycket vanliga	Hypokalemi, höjda blodfetter (främst vid högre doser)
Vanliga	Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, glukosuri och försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta	Hyperkloremisk alkalos
<u>Psykiska störningar</u>	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Sällsynta	Huvudvärk, yrsel, parestesier
<u>Ögon</u>	
Sällsynta	Synnedstättning
Ingen känd frekvens	Choroidal effusion, akut trångvinkelglaukom, akut myopi
<u>Hjärtat</u>	
Sällsynta	Hjärtarytmier
<u>Blodkärl</u>	
Vanliga	Postural hypotoni
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)
<u>Magtarmkanalen</u>	
Vanliga	Aptitlöshet, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Förstoppning, besvär från magtarmkanalen, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
<u>Lever och gallvägar</u>	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestas eller gulsot
<u>Njurar och urinvägar</u>	
Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
Vanliga	Urtikaria och andra former av utslag
Sällsynta	Fotosensibilisering
Mycket sällsynta	Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys, kutana lupus erythematosus-likareaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus
Ingen känd frekvens:	<i>Erythema multiforme</i>
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	
Ingen känd frekvens	Feber, asteni
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
Ingen känd frekvens	Muskelkramper
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>	
Vanliga	Impotens

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

En överdosering av valsartan kan ge uttalad hypotension, vilket kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock. Följande tecken och symtom kan också förekomma till följd av överdosering orsakad av hydroklortiazidkomponenten: illamående, somnolens, hypovolemi och elektrolyttrubbningar; åtföljda av hjärtarytmier och muskelkramper.

### Behandling

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symtomens typ och svårighetsgrad. Det är av största vikt att cirkulationen stabiliseras. Om hypotension uppstår, ska patienten läggas ner och salt- samt vätsketillägg snabbt administreras. Valsartan kan inte avlägsnas med hemodialys, eftersom detta läkemedel binds kraftigt till plasmaproteinerna. Clearance av hydroklortiazid kan däremot uppnås med dialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA03

#### Valsartan/hydroklortiazid

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter vars blodtryck inte kontrollerats i tillfredsställande grad med 320 mg valsartan observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) eller 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) jämfört med enbart 320 mg valsartan (6,1/5,8 mmHg).

Även skillnaden mellan grupperna som fick 320/25 mg och 320/12,5 mg i sänkningen av det systoliska blodtrycket var statistiskt signifikant. Andelen patienter som uppnådde terapivär (diastoliskt blodtryck < 90 mmHg eller en sänkning på minst 10 mmHg) var också statistiskt signifikant högre inom grupperna som fick 320/25 mg valsartan/hydroklortiazid (75 %) eller 320/12,5 mg valsartan/hydroklortiazid (69 %) i jämförelse mot gruppen som fick enbart 320 mg valsartan (53 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) och 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) jämfört med placebo (7,0/5,9 mmHg) och de två aktiva substanserna som monoterapi (12,5 mg hydroklortiazid: 11,1/9,0 mmHg; 25 mg hydroklortiazid:

14,5/10,8 mmHg; 320 mg valsartan: 13,7/11,3 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen (diastoliskt blodtryck < 90 mmHg eller sänkning med  $\geq 10$  mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) och valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (83 %) jämfört med placebo (45 %) eller någondera av de aktiva substanserna som monoterapi (12,5 mg hydroklortiazid: 60 %; 25 mg hydroklortiazid: 66 %; 320 mg valsartan: 69 %).

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

Fördelaktiga effekter av kombinationen valsartan/hydroklortiazid på den kardiovaskulär mortalitet och morbiditet är för närvarande okända. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

### Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Läkemedlet inverkar selektivt på AT<sub>1</sub>-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av angiotensin II som åstadkoms av AT<sub>1</sub>-receptorblockaden med valsartan kan stimulera oblockerade AT<sub>2</sub>-receptorer, vilket tycks motverka effekten på AT<sub>1</sub>-receptorn. Valsartan innehar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT<sub>1</sub>-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT<sub>1</sub>-receptorn än för AT<sub>2</sub>-receptorn. Valsartan binder inte till, och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för den kardiovaskulära regleringen.

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

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas. Efter oral administrering av en engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, och maximal effekt uppnås på 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering uppnås maximal effekt av alla dosstyrkor inom 2 - 4 veckor. Denna kvarstår sedan vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket i jämförelse mot valsartan ensamt.

En plötslig utsättning av valsartan har inte förknippats med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") vad gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar. Hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 mikrog/min; amlodipin: 55,4 mikrog/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin < 120 mikromol/l). Vid 24 veckor hade mängden albumin i urinen minskat ( $p < 0,001$ ) med 42 % (-24,2 mikrog/min; 95 % KI: -40,4 till -19,1) med valsartan och ca 3 % (-1,7 mikrog/min; 95 % KI: -5,6 till 14,9)

med amlodipin, trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna. I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera mängden albumin i urinen hos 391 hypertoni-patienter (blodtryck = 150/88 mmHg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde: 102 mikrog/min; 20–700 mikrog/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 mikromol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 eller 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av albumin i urinen hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av albumin i urinen signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 - 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 - 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av albumin i urinen hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes.

#### *Övrigt: Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-antagonist. ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2 diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier visade inte någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra, är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister.

ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

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

#### Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika utövar främst sin effekt i njurens distala tubuli. En receptor med hög affinitet i njurbarken har visat sig vara det primära bindningsstället för den aktivitet och hämning av NaCl-transporten i distala tubuli som åstadkoms av tiaziddiuretika. Tiazider verkar genom en hämning av Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-symportern, möjligen genom att konkurrera om Cl<sup>-</sup>-bindningsstället, vilket i sin tur påverkar mekanismerna för elektrolytreabsorption; såväl direkt genom en ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär lika stor grad som indirekt genom den diuretiska verkan som reducerar plasmavolymen. Konsekvensen blir en ökad reninaktivitet i plasma, en ökad aldosteronsekretion och en kaliumförlust via urinen samt reduktion av kaliumnivån i serum. Renin-aldosteronsteget medieras av angiotensin II och därför ger samtidig administrering av valsartan en mindre uttalad reduktion av serumkalium än med hydroklortiazid i monoterapi.

#### *Icke-melanom hudcancer*

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid (HCTZ) och icke-melanom hudcancer (NMSC). I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcells cancer (BCC) och 8 629 fall av skivepitel cancer (SCC) matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ (≥ 50 000 mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för

SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades mot 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7 - 2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0 - 4,9) för höga kumulativa doser (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7 - 10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Valsartan/hydroklortiazid

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

### Valsartan

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Metabolism*

Valsartan biotransformeras i relativt liten utsträckning, eftersom endast ca 20 % av dosen elimineras i form av metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma i låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

#### *Eliminering*

Valsartan visar multiexponentiell eliminationskinetik ( $t_{1/2\alpha} < 1$  timme och  $t_{1/2\beta}$  ca 9 timmar). Valsartan elimineras främst via biliär utsöndring i feces (ca 83 % av dosen) och renal utsöndring i urinen (ca 13 % av dosen), främst som oförändrad substans. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance ca 2 liter/timme och dess njurclearance är 0,62 liter/timme (ca 30 % av totalclearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

### Hydroklortiazid

#### *Absorption*

Absorptionen av hydroklortiazid efter en oral dos är snabb ( $t_{max}$  ca 2 timmar). Ökningen av genomsnittligt AUC är linjär och proportionell mot dosen inom det terapeutiska intervallet. Effekten av föda på hydroklortiazids absorption är av ringa, eller ingen, klinisk betydelse. Den absoluta biotillgängligheten av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

### *Distribution*

Den skenbara distributionsvolymen är 4–8 l/kg. Hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen till serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras även i erytrocyterna, i vilka koncentrationen uppgår till cirka 1,8 gånger den i plasma.

### *Eliminering*

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

### Särskilda populationer

#### *Äldre patienter*

En något högre systemisk exponering för valsartan observerades hos vissa äldre patienter jämfört med yngre. Detta har dock inte visat sig ha någon klinisk betydelse. Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med ett kreatininclearance på 30–70 ml/min vid rekommenderad dos av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis.

Det finns ingen dokumentation för bruk av Valsartan/Hydroklortiazid Actavis hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och hos patienter som får dialys. Valsartan binds i hög grad till plasmaproteiner och kan inte elimineras med dialys. Hydroklortiazid kan däremot elimineras med hjälp av dialys.

Vid nedsatt njurfunktion ökar medelvärdet för de maximala plasmanivåerna och AUC-värdena för hydroklortiazid, medan urinutsöndringen däremot sänks. Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt leverfunktion*

En farmakokinetisk studie på patienter med lätt (n = 6) till måttligt (n = 5) nedsatt leverfunktion visade att exponeringen för valsartan var ungefär dubbelt så stor som för friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 och 4.4). Det finns inga tillgängliga data avseende användning av valsartan till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). En leversjukdom påverkar inte farmakokinetiken av hydroklortiazid i någon betydande grad.

## **5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter**

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

De förändringar som erhöles med kombinationen i långtidstoxicitetsstudier orsakades med största sannolikhet av valsartan. Det toxikologiska måloraganet var njuren, med en mer uttalad reaktion hos marmosettapa än hos råttor. Kombinationen gav upphov till njurskada (nefropati med tubulär basofili, förhöjda värden av urea i plasma, kreatinin i plasma och kalium i serum, ökning av urinvolymen och mängden elektrolyter i urinen vid doser från

30 mg/kg/dag av valsartan + 9 mg/kg/dag av hydroklortiazid till råttor och 10 + 3 mg/kg/dag till marmosettapa). Dessa effekter orsakades förmodligen av ändrad renal hemodynamik. Dessa doser hos råttor motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m<sup>2</sup>. Dessa doser hos marmosettapa motsvarar 0,3 respektive 1,2 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m<sup>2</sup>. (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Höga doser av kombinationen valsartan/hydroklortiazid gav upphov till sänkning av erytrocytindex (erytrocytmängd, hemoglobin, hematokrit, vid doser från 100 + 31 mg/kg/dag till råttor och 30 + 9 mg/kg/dag till marmosettapa). Dessa doser hos råttor motsvarar 3,0 respektive 12 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m<sup>2</sup>. Dessa doser hos marmosettapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m<sup>2</sup>. (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Hos marmosettapa observerades skador på ventrikelslemhinnan (vid doser från 30 + 9 mg/kg/dag). Kombinationen gav också upphov till hyperplasi i afferenta arterioler i njuren (vid doser från 600 + 188 mg/kg/dag hos råttor och från 30 + 9 mg/kg/dag hos marmosettapa). Dessa doser hos marmosettapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m<sup>2</sup>. Dessa doser hos råttor motsvarar 18 respektive 73 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m<sup>2</sup>. (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

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

Kombinationen valsartan/hydroklortiazid har inte utvärderats med avseende på mutagenitet, kromosomskador eller karcinogenitet, eftersom inga interaktioner mellan de båda substanserna har konstaterats. Sådana utvärderingar har dock gjorts för valsartan och hydroklortiazid var för sig, och dessa gav inte belägg för mutagenitet, kromosomskador eller karcinogenitet.

Hos råttor ledde maternella toxiska doser (600 mg/kg/dag) under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råttor (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg). Liknande fynd har observerats för kombinationen valsartan/hydroklortiazid hos råttor och kanin. Studier av embryonal-fetal utveckling (Segment II) med valsartan/hydroklortiazid hos råttor och kanin gav inte belägg för teratogenitet, men fostertoxicitet i samband med maternell toxicitet observerades dock.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Povidon K29-K32  
Talk  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

#### *Filmdragering:*

Poly(vinylalkohol)  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Gul järnoxid (E172)  
Lecitin (innehåller sojaolja) (E322)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Blister (PVC/PE/PVDC-Al): 3 år.  
Tablettburk (polyeten): 4 år.

Hållbarhet efter att tablettburken öppnats: 100 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Blister (PVC/PE/PVDC-Al): Förvaras vid högst 25 °C.  
Tablettburk (polyeten): Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PVDC/Al-blisters.  
Tablettburkar (PE) försedda med snäpplock (PE) och sigillring.

#### Förpackningsstorlekar:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 och 100 tabletter.  
Tablettburkar: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 12,5 mg: 28154  
Valsartan/Hydroklortiazid Actavis 320 mg / 25 mg: 28155

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19.9.2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 17.4.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.4.2023