

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

Vaaleanoranssi, soikea, hieman kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painanteena merkintä ”HGH” ja toisella ”CG”.

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

Tummanpunainen, soikea, hieman kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painanteena merkintä ”HHH” ja toisella ”CG”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa. On suositeltavaa titrata annos käyttämällä yhdistelmän vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina. Annostitus tulee tehdä, jotta hypotension ja muiden haittavaikutusten riski pienenee. Suoraa siirtymistä vain yhden lääkkeen käytöstä yhdistelmävalmisteeseen voidaan harkita, jos potilaan verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan pelkällä valsartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla ja ratkaisu on kliinisesti asianmukainen, edellyttäen että kummankin vaikuttavan aineen annos titrataan suositusten mukaisesti.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoidolla saavutettava kliininen vaste tulee arvioida hoidon aloittamisen jälkeen. Jos verenpaine on edelleen liian korkea, annosta voidaan suurentaa suurentamalla jommankumman

vaikuttavan aineen annosta aina maksimiannokseen saakka (Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg).

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

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

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

### Seerumin elektrolyyttimuutokset

#### *Valsartaani*

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

#### *Hydroklooritiatsidi*

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

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

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

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

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

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atsotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus. Valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidosta vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei ole riittävästi tietoa. Näin ollen Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi. Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

#### Munaisvaltimostenoo

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilailla, joilla on tois- tai molemminpuolinen munaisvaltimostenoo tai joiden ainoan munuaisen munaisvaltimo on ahtautunut, sillä näiden potilaiden veren urea-arvot ja seerumin kreatiniiniarvot saattavat suurentua.

#### Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Munuaissiirto

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

### Maksan vajaatoiminta

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

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

### Aikaisempi angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, aiheuttaen kurkunpään ja äänielimen 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/Hydrochlorothiazide Sandoz-hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä valsartan/hydrochlorothiazide-hoitoa tule aloittaa uudestaan (kts. kohta 4.8).

### Systeminen lupus erythematosus (LED)

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

### Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli-, triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan tiedossa olevaa kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

### Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään 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 aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II-reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II-reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### Yleistä

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

### Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja akuutti ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Reaktion oireita ovat muun muassa näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja ne alkavat tyypillisesti muutaman tunnin tai viikkojen kuluessa lääkähoidon aloittamisesta. Akuutti ahdaskulmaglaukooma voi hoitamattomana johtaa pysyvään näönmenetykseen.

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

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

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

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

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

#### Ei-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 kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-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/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sekä valsartaaniin että hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

*Litium*

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

#### Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

##### Muut verenpainelääkkeet

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

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

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

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

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

#### Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

##### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksinkertainen esto ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin kanssa

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

##### Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

##### Kuljettajaproteiinit

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

Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviri) samanaikainen käyttö voi suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisten 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/Hydrochlorothiazide Sandozin hydroklooritiatsidikomponentin kanssa (katso hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).

#### Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

##### *Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta*

##### *Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat seerumin kaliumpitoisuuteen*

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

Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä hydroklooritiatsidin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.4).

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

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulee antaa varoen yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, etenkin ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja tiettyjen psykoosilääkkeiden kanssa.

##### *Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet*

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

##### *Digitalisglykosidit*

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

##### *Kalsiumsuolat ja D-vitamiini*

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

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

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

##### *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

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

##### *Kihti-lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli):*

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

##### *Antikolinergiset aineet ja muut ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttavat aineet:*

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

#### *Amantadiini*

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

#### *Ioninvaihtajahartsit*

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

#### *Sytotoksiset aineet*

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

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

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten kaltaisten luustolihasrelaksanttien vaikutusta.

#### *Siklosporiini*

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

#### *Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet*

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

#### *Metyylidopa*

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

#### *Jodipitoiset varjoaineet*

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

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

### Raskaus

#### *Valsartaani*

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi,

hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II-reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II-reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

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

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II-reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II-reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Hydroklooritiatsidi*

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Valsartaanin tai hydroklooritiatsidin vaikutusta hedelmällisyyteen ei tunneta.

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

Tutkimuksia valsartan/hydrochlorothiatsidi -yhdistelmän vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa joskus esiintyä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset ja laboratoriölöydökset, joita esiintyi valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoitoa käyttäneillä potilailla useammin kuin lumeryhmässä, sekä yksittäisissä valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaduissa raporteissa ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset ja löydökset esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoidon aikana voi esiintyä myös haittavaikutuksia, joita ei tavattu kliinisten tutkimusten yhteydessä, mutta joita on havaittu, kun valmisteen sisältämiä vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

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

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

**Aineenvaihdunta ja ravitseminen**

Melko harvinainen Nestehukka

**Hermosto**

Hyvin harvinainen Huimaus

Melko harvinainen Parestesia

Tunteeton Pyörtäminen

**Silmät**

Melko harvinainen Näön hämärtyminen

**Kuulo ja tasapainoelin**

Melko harvinainen Tinnitus

**Verisuonisto**

Melko harvinainen Hypotensio

**Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Melko harvinainen Yskä

Tunteeton Ei-sydänperäinen keuhkopöhö

**Ruoansulatuselimistö**

Hyvin harvinainen Ripuli

**Luusto, lihakset ja sidekudos**

Melko harvinainen Lihaskipu

Hyvin harvinainen Nivelkipu

**Munuaiset ja virtsatiet**

Tunteeton Munuaisten vajaatoiminta

**Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Melko harvinainen Väsymys

**Tutkimukset**

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

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

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

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

Tunteeton Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombositopenia

**Immuunijärjestelmä**

Tunteeton Muut yliherkkyyttä/allergiareaktiot kuten seerumitauti

**Aineenvaihdunta ja ravitseminen**

Tunteeton Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia

**Kuulo ja tasapainoelin**

Melko harvinainen Kiertohuimaus

**Verisuonisto**

Tunteeton Vaskuliitti

**Ruoansulatuselimistö**

Melko harvinainen Vatsakipu

**Maksa ja sappi**

Tuntematon

Maksan toimintakoearvojen suureneminen

**Iho ja ihonalainen kudos**

Tuntematon

Angioödeema, rakkulainen ihottuma, ihottuma, kutina

**Munuaiset ja virtsatiet**

Tuntematon

Munuaisten vajaatoiminta

*Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa*

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

**Veri ja imukudos**

Harvinainen

Trombosytopenia, johon liittyy joskus purppuraa

Hyvin harvinainen

Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta

Tuntematon

Aplastinen anemia

**Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen

Yliherkkyysoireet

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Hyvin yleinen

Hypokalemia, veren lipidiarvojen nousu (pääasiassa suurilla annoksilla)

Yleinen

Hyponatremia, hypomagnesemia, hyperurikemia

Harvinainen

Hyperkalsemia, hyperglykemia, glucosuria ja diabetes mellituksen paheneminen

Hyvin harvinainen

Hypokloreeminen alkaloosi

**Psyykkiset häiriöt**

Harvinainen

Masentuneisuus, unihäiriöt

**Hermosto**

Harvinainen

Päänsärky, heitehuimaus, parestesiat

**Silmät**

Harvinainen

Näön heikkeneminen

Tuntematon

Akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio

**Sydän**

Harvinainen

Sydämen rytmihäiriöt

**Verisuonisto**

Yleinen

Posturaalinen hypotensio

**Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Hyvin harvinainen

Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö)  
Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)**Ruoansulatuselimistö**

Yleinen

Ruokahaluttomuus, lievä pahoinvointi ja oksentelu

Harvinainen

Ummetus, epämiellyttävä tunne ruoansulatuskanavan alueella, ripuli

Hyvin harvinainen

Haimatulehdus

**Maksa ja sappi**

Harvinainen

Intrahepaattinen kolestaasi tai ikterus

**Munuaiset ja virtsatiet**

Tuntematon

Munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten vajaatoiminta

**Iho ja ihonalainen kudos**

Yleinen	Nokkosihottuma ja muuntyyppiset ihottumat
Harvinainen	Valoherkkyys
Hyvin harvinainen	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lupus erythematosuksen tyyppiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleenaktivoituminen
Tuntematon	Erythema multiforme
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Tuntematon	Kuume, voimattomuus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon	Lihasspasmit
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleinen	Impotenssi
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</b>	
Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

#### Oireet

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

#### Hoito

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, valsartaani ja diureetit, ATCKoodi: C09DA03.

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi

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

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

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

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

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

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

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 320 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 320/25 mg tai 320/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkittävästi 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 merkittäviä. Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen  $\geq$  10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkittävästi 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 merkittävästi 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 merkittävästi suurempi 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (85 %) ja 320/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (83 %) kuin lumeryhmässä (45 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (60 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (66 %) ja 320 mg valsartaaniryhmässä (69 %).

Valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi seerumin kaliumarvojen annosriippuvaista pienenemistä. Kaliumarvojen pienenemistä esiintyi yleisemmin niillä potilailla, jotka saivat hydroklooritiatsidia annoksella 25 mg kuin niillä, jotka hoidettiin 12,5 mg:n annoksella. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa valsartaanin kaliumia säästävä vaikutus tasapainotti hydroklooritiatsidin kaliumarvoja alentavaa vaikutusta.

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

### Valsartaani

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II-reseptorin salpaaja. Se

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

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II-reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista 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). Eräiseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ( $p < 0,05$ ).

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

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

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80-160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5-10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuria (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini  $< 120$  mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni ( $p < 0,001$ ) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa. DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuria (keskiarvo 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinin määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksensä todettiin, että 160–320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinin määrää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

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

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

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

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

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

### Hydroklooritiatsidi

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\ 000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ( $\sim 25\ 000$  mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ( $\sim 100\ 000$  mg) (ks. myös kohta 4.4).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin systeeminen hyötyosuus pienenee noin 30 %, kun lääke otetaan samanaikaisesti valsartaanin kanssa. Valsartaanin kinetiikka ei muutu juurikaan, kun se otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Tällä yhteisvaikutuksella ei ole merkitystä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhteiskäytön kannalta.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on näet todettu, että yhdistelmä alentaa verenpainetta selvästi ja myös voimakkaammin kuin kumpikaan vaikuttava aine yksinään tai lumelääke.

## Valsartaani

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

### *Eliminaatio*

Valsartaanin eliminaatiokinetiikka on 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 nousu on lineaarinen ja suhteessa annokseen hoitoalueella. Ruoalla on hydroklooritiatsidin imeytymiseen vain vähäinen vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70%.

### *Jakautuminen*

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

### *Eliminaatio*

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä enimmäkseen muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika plasmasta on terminaalisen eliminaation vaiheessa keskimäärin 6–15 tuntia. Toistuva anto ei muuta hydroklooritiatsidin kinetiikkaa, ja akkumulaatiota tapahtuu erittäin vähän, jos lääkettä annetaan kerran päivässä. Yli 95 % imeytyneestä annoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

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

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasmapitoisuudet ja AUC-tasot ovat tavanomaista suurempia ja ainetta erittyy virtsaan vähemmän. Lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä hydroklooritiatsidin AUC-arvon on todettu olevan 3-kertainen. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ollessa kyseessä AUC-arvon on havaittu nousevan 8-kertaiseksi. Hydroklooritiatsidin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää (n = 6) tai kohtalaista (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa valsartaanialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi verrattuna terveisiin 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 merkitsevässä määrin hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Yhdistelmähoito aiheutti pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa muutoksia, jotka johtuvat todennäköisesti yhdistelmän sisältämästä valsartaanista. Toksisuus kohdistui munuaisiin ja oli silkkiapinalla voimakkaampaa kuin rotalla. Yhdistelmä aiheutti munuaisvaurioita (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 suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,3 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 1,2 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Suuriannoksinen valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito johti punasoluindeksien pienenemiseen (punasoluarvot, hemoglobiini, hematokriitti), kun rotalla käytettiin vähintään 100 + 31 mg/kg vuorokausiannoksia ja silkkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksia. Rotan valsartaaniannokset

ovat 3,0 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 12 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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

#### Tabletinäydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Päällyste:

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

Hypromelloosi

Makrogoli 8000

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

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

Hypromelloosi  
Makrogoli 8000  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

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

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

PVC/PVDC/AL-läpipainopakkaukset  
PVC/PE/PVDC/AL-läpipainopakkaukset  
PA/AL/PVC/AL-läpipainopakkaukset

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

80 mg/12,5 mg: 27496  
160 mg/12,5 mg: 27497

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.12.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.03.2022

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.  
Varje tablett innehåller 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

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

Filmdragerad tablett, ljusorange, oval, något konvexa sidor, märkt med "HGH" på ena sidan och "CG" på andra sidan

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

Filmdragerad tablett, mörkröd, oval, något konvexa sidor, märkt med "HHH" på ena sidan och "CG" på andra sidan

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är ett läkemedel i fast kombination för behandling av patienter med otillfredsställande blodtrycks kontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är en filmdragerad tablett en gång dagligen. Dostitrering med de enskilda aktiva substanserna rekommenderas. I varje enskilt fall bör upptitrering av enstaka komponenter till nästa dos följas, för att minska risken för hypotension och andra biverkningar. Då det är kliniskt lämpligt kan hos patienter med otillfredsställande blodtrycks kontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid en övergång direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas, förutsatt att den rekommenderade dostitreringssekvensen för de enskilda komponenterna följs.

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

Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor.

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

Om ingen relevant, ytterligare effekt ses med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg efter 8 veckor, bör tillägg av ytterligare ett blodtryckssänkande läkemedel eller alternativt läkemedel övervägas (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR]  $\geq 30$  ml/min). Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR  $< 30$  ml/min) och anuri (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4). Ingen justering av hydroklortiaziddosen behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Beroende på innehållet av valsartan är Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller biliär cirros och kolestas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

#### *Pediatrisk population*

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

### Administreringsätt

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan tas oberoende av måltider och ska tas med vatten.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra sulfonamidderiverade läkemedel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuri.
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Samtidig användning av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat 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, saltersättningar innehållande kalium eller andra medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

### Hydroklortiazid

Hypokalemi har rapporterats under behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid.

Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas. Behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har varit förknippad med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, däribland hydroklortiazid, ökar urinutsöndringen av magnesium, vilket kan resultera i hypomagnesemi. Kalciumutsöndringen reduceras av tiaziddiuretika, vilket kan resultera i hyperkalcemi.

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

### Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

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

Hos patienter med svåra natriumförluster och/eller hos svårt dehydrerade patienter, t.ex. vid behandling med höga doser diuretika, kan i sällsynta fall symtomgivande hypotoni uppträda efter att behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påbörjas.

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

Hos patienter vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt), har behandling med ACE-hämmare varit förknippad med oliguri och/eller progredierande azotemi och i sällsynta fall med akut njursvikt och/eller dödsfall. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion. Användning av valsartan/hydroklortiazid till patienter med svår hjärtsvikt är inte dokumenterad.

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

### Njurartärstenos

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

### Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

### Aorta- och mitralisklaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

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

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion med  $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz används till patienter med nedsatt njurfunktion.

### Njurtransplantation

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

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma.

### Angioödem i anamnesen

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet 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.

Behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och valsartan/hydroklortiazid bör inte ges igen (se avsnitt 4.8).

### Systemisk lupus erythematosus

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 intermitterent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för bakomliggande hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen 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 bör de exponerade hudytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

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

### Choroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom

Sulfonamid eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar akut försämrad synskärpa eller ögonsmärter och uppträder i typiska fall inom några timmar till veckor efter behandlingsstarten. Obehandlat kan akut trångvinkelglaukom leda till permanent synförlust.

Behandlingen är i första hand utsättning av hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket inte går att kontrollera. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara anamnes på sulfonamid- eller penicillinallergi.

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

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

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

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

### Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer 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 hydroklortiazid kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.8).

### Akut respiratorisk toxicitet

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

## **4.5 Interaktioner med andra läke medel och övriga interaktioner**

### Interaktioner relaterade till både valsartan och hydroklortiazid

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Litium*

Reversibla ökningarna av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller tiazider, däribland hydroklortiazid. Eftersom njurclearance av litium reduceras av tiazider kan troligtvis risken för litiumtoxicitet öka ytterligare med valsartan/hydroklortiazid. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

#### Samtidig användning kräver försiktighet

##### *Andra blodtryckssänkande medel*

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, betareceptorblockerare, kalciumkanalblockerare och direkta reninhämmare).

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

Responser på pressoraminer kan möjligen vara reducerad. Den kliniska signifikansen av denna effekt är osäker och inte tillräcklig för att utesluta användning av dessa läkemedel.

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

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

### Interaktioner relaterade till valsartan

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

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

#### Samtidig användning rekommenderas inte

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

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

#### Transportproteiner

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

#### Ingen interaktion

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

### Interaktioner relaterade till hydroklortiazid

#### Samtidig användning kräver försiktighet

*Läkemedel som påverkar serumkaliumnivån*

Den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid kan öka vid samtidig administrering av kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, 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 ska hydroklortiazid ges med försiktighet i samband med läkemedel som kan framkalla torsades de pointes. Detta gäller särskilt antiarytmika av klass Ia och klass III samt vissa antipsykotika.

#### *Läkemedel som påverkar serumnatriumnivån*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas vid samtidig administrering av läkemedel som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Försiktighet rekommenderas vid långtidsanvändning av dessa läkemedel.

#### *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 potentiera ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av tiaziddiuretika och kalciumsalter kan orsaka hyperkalcemi hos predisponerade patienter (t.ex. vid hyperparatyreos, malignitet eller vitamin D-medierade tillstånd) genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

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

Tiazider kan förändra 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, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

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

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

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

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t.ex. atropin och biperiden), förmodligen beroende på lägre gastrointestinal motilitet och långsammare magtömningshastighet. Omvänt förväntas prokinetiska läkemedel som cisaprid minska biotillgängligheten hos 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 leda till subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Genom att doseringen av hydroklortiazid och jonbytare delas upp så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4–6 timmar efter administrering av jonbytare bör denna interaktion dock kunna minimeras.

#### *Cytotoxiska medel*

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

*Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t.ex. tubokurarin)*

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

*Ciklosporin*

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

*Alkohol, barbiturater och narkotiska preparat*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika och andra substanser som också har en blodtryckssänkande effekt (t.ex. genom att minska aktiviteten i det sympatiska nervsystemet eller genom direkt vasodilatation) kan förstärka ortostatisk hypotoni.

*Metyldopa*

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

*Jodkontrastmedel*

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

*Valsartan*

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-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.

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

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

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

*Hydroklortiazid*

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

### Amning

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

#### Fertilitet

Effekten av valsartan eller hydroklortiazid på fertiliteten är inte känd.

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

Inga studier gällande valsartan/hydroklortiazid -kombinationens 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 förekomma.

### 4.8 Biverkningar

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

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

Tabell 1. Frekvens av biverkningar med valsartan/hydroklortiazid

#### **Metabolism och nutrition**

Mindre vanliga Dehydrering

#### **Centrala och perifera nervsystemet**

Mycket sällsynta Yrsel

Mindre vanliga Parestesier

Ingen känd frekvens Synkope

#### **Ögon**

Mindre vanliga Dimsyn

#### **Öron och balansorgan**

Mindre vanliga Tinnitus

#### **Blodkärl**

Mindre vanliga Hypotoni

#### **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

Mindre vanliga Hosta

Ingen känd frekvens Icke-kardiogent lungödem

#### **Magtarmkanalen**

Mycket sällsynta Diarré

#### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Mindre vanliga Myalgi

Mycket sällsynta Artralgi

#### **Njurar och urinvägar**

Ingen känd frekvens Nedsatt njurfunktion

## Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Mindre vanliga

Trötthet

### Undersökningar

Ingen känd frekvens

Ökad halt urinsyra i serum, ökat bilirubin och kreatinin i serum, hypokalemi, hyponatremi, stegring av ureakväve i blod, neutropeni

### Tilläggsinformation om de enskilda komponenterna

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

### Tabell 2. Frekvens av biverkningar med valsartan

#### **Blodet och lymfsystemet**

Ingen känd frekvens

Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni

#### **Immunsystemet**

Ingen känd frekvens

Andra överkänslighets-/allergiska reaktioner, inkluderande serumsjuka

#### **Metabolism och nutrition**

Ingen känd frekvens

Ökning av serumkalium, hyponatremi

#### **Öron och balansorgan**

Mindre vanliga

Svindel

#### **Blodkärl**

Ingen känd frekvens

Vaskulit

#### **Magtarmkanalen**

Mindre vanliga

Buksmäta

#### **Lever och gallvägar**

Ingen känd frekvens

Förhöjda leverfunktionsvärden

#### **Hud och subkutan vävnad**

Ingen känd frekvens

Angioödem, bullös dermatit, utslag, klåda

#### **Njurar och urinvägar**

Ingen känd frekvens

Njursvikt

### Tabell 3. Frekvens av biverkningar med hydroklortiazid

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

#### **Blodet och lymfsystemet**

Sällsynta

Trombocytopeni, ibland med purpura

Mycket sällsynta

Agranulocytos, leukopeni, hemolytisk anemi, benmärgssvikt

Ingen känd frekvens

Aplastisk anemi

#### **Immunsystemet**

Mycket sällsynta

Överkänslighetsreaktioner

#### **Metabolism och nutrition**

Mycket vanliga

Hypokalemi, förhöjda blodfetter (främst vid högre doser)

Vanliga	Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, glykosuri och försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta	Hypokloremisk alkalos
<b>Psyksiska störningar</b>	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Sällsynta	Huvudvärk, yrsel, parestesi
<b>Ögon</b>	
Sällsynta	Synedsättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom, choroidal effusion
<b>Hjärtat</b>	
Sällsynta	Hjärtarytmier
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Postural hypotoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta	Andnödssyndrom, inkluderande pneumoni och lungödem
	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Aptitlöshet, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Förstoppning, besvär från magtarmkanalen, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestas eller gulsot
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Renal dysfunktion, akut njursvikt
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Urtikaria och andra former av utslag
Sällsynta	Fotosensibilisering
Mycket sällsynta	Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys, kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus
	Erythema multiforme
Ingen känd frekvens	
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
Ingen känd frekvens	Pyrexia, asteni
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Muskelspasmer
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Impotens
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</b>	
Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)*

\* Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (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

Överdoser av valsartan kan ge uttalad hypotoni, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock. Dessutom kan följande tecken och symtom förekomma orsakade av överdosering av hydroklortiazidkomponenten: illamående, somnolens, hypovolemi och elektrolytstörningar 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 hypotoni uppstår ska patienten läggas ner och salt- och vätsketillägg ska ges snabbt.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Valsartan/hydroklortiazid

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

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 80 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) jämfört med valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) och valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Dessutom svarade en statistiskt signifikant större andel patienter på behandlingen (diastoliskt BT < 90 mmHg eller sänkning med  $\geq 10$  mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (51 %) jämfört med valsartan 80 mg (36 %) och valsartan 160 mg (37 %).

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

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

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie på patienter vars blodtryck inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 160 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt BT med både kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) jämfört med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Skillnaden i BT-reduktion mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg var även den statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter (diastoliskt BT < 90 mmHg eller minskning  $\geq 10$  mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) och 160/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

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

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie med patienter vars blodtryck inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 320 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt BT med både kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) jämfört med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Skillnaden i systolisk blodtrycksminskning mellan doserna 320/25 mg och 320/12,5 mg uppnådde också statistisk signifikans. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter (diastoliskt BP < 90 mmHg eller minskning  $\geq 10$  mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) och 320/12,5 mg (69 %) jämfört med valsartan 320 mg (53 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie med faktoriell design jämfördes olika kombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponenter. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt BT-reduktion 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 respektive monoterapi, d.v.s. hydroklortiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) och valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter (diastoliskt BT < 90 mmHg eller minskning  $\geq 10$  mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) och 320/12,5 mg (83 %) jämfört med placebo (45 %) och respektive monoterapi, d.v.s. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %) och valsartan 320 mg (69 %).

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

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

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

### Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Det verkar selektivt på AT<sub>1</sub>-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av angiotensin II efter AT<sub>1</sub>-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT<sub>2</sub>-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT<sub>1</sub>-receptorn. Valsartan utövar 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 kardiovaskulär reglering.

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 är förknippade med hosta. I kliniska prövningar där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta signifikant ( $p < 0,05$ ) lägre hos patienter som 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 i prövningen som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, 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 engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, vilken är maximal inom 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering uppnås i allmänhet den maximala blodtryckssänkande effekten med alla doser inom 2–4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket.

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

Hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin < 120 µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ( $p < 0,001$ ) med 42 % (-24,2 µg/min; 95 % KI: -40,4 till -19,1) med valsartan och ca 3 % (-1,7 µg/min; 95 % KI: -5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna. I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertonipatienter (BT = 150/88 mm Hg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde = 102 µg/min; 20–700 µg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertonipatienter med

typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 % till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 % till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertoni-patienter med typ 2-diabetes.

#### Annat: 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-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

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

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med 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-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupperna och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

#### 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 tiaziddiuretikas aktivitet och hämning av NaCl-transporten i distala tubuli. Tiazider verkar genom hämning av Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-symportern, möjligen genom att konkurrera om Cl<sup>-</sup>-bindningsstället, vilket i sin tur påverkar mekanismer för elektrolytreabsorptionen: direkt genom en ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär lika stor grad och indirekt genom den diuretiska verkan som reducerar plasmavolymen. Konsekvensen blir en ökad reninaktivitet i plasma, ökad aldosteronsekretion, ökad kaliumförlust i urinen samt reduktion av kaliumnivån i serum. Renin-aldosteronsteget medieras av angiotensin II, därför ger samtidig administrering av valsartan en mindre uttalad reduktion av serumkalium än med hydroklortiazid i monoterapi.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcancers och 8 629 fall av skivepitelcancer matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid (≥ 50 000 mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för basalcancers och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både basalcancers och skivepitelcancer. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd urvalsstrategi. Ett kumulativt dos-responnsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning (~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, större än den som erhålls med de båda läkemedlen var för sig eller med placebo.

### Valsartan

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Metabolism*

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

#### *Eliminering*

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

### Hydroklortiazid

#### *Absorption*

Absorptionen av hydroklortiazid efter en oral dos är snabb ( $t_{max}$  ca 2 timmar). Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell inom det terapeutiska området. Effekten av föda på upptaget av hydroklortiazid, om någon alls, har ringa klinisk signifikans. Absolut biotillgänglighet för hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

#### *Distribution*

Den apparenta distributionsvolymen är 4–8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40–70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras även i erythrocyter, i vilka koncentrationen uppgår till cirka 3 gånger den i plasma.

#### *Eliminering*

Hydroklortiazid elimineras främst i form av oförändrat läkemedel. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på i genomsnitt 6–15 timmar i den terminala elimineringsfasen. Hydroklortiazids kinetik

förändras inte vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Över 95 % av den absorberade dosen av hydroklortiazid utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre patienter*

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

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

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på 30–70 ml/min vid rekommenderad dos av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz.

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

Vid nedsatt njurfunktion är den genomsnittliga maximala plasmanivån och AUC-värdena för hydroklortiazid förhöjda och utsöndringen via urinen är reducerad. Hos patienter med lätt 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 till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den potentiella toxiciteten av kombinationen valsartan/hydroklortiazid vid peroral tillförsel studerades på råttor och vit silkesapa 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 målorganet var njuren, med en mer uttalad reaktion hos vit silkesapa 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 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 vit silkesapa). 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 vit silkesapa 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 erythrocytindex (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit, vid doser från 100 + 31 mg/kg/dag till råttor och 30 + 9 mg/kg/dag till vit silkesapa). 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 vit silkesapa 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 vit silkesapa observerades skador på ventrikelslemhinnan (vid doser från 30 + 9 mg/kg/dag). Kombinationen gav också upphov till hyperplasi i afferenta arterioler i njuren (vid doser från 600 + 188 mg/kg/dag hos råttor och från 30 + 9 mg/kg/dag hos vit silkesapa). Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till 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 mutagenicitet, kromosomskada eller karcinogenicitet, eftersom inga tecken på interaktion mellan de båda substanserna föreligger. Sådana utvärderingar har dock gjorts för valsartan och hydroklortiazid var för sig, och dessa gav inte belägg för mutagenicitet, kromosomskada eller karcinogenicitet.

Hos råttor ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos 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 teratogenicitet men fostertoxicitet i samband med maternell toxicitet observerades.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Magnesiumstearat

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

#### Dragering:

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

Hypromellos

Makrogol 8000

Talk  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

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

Hypromellos  
Makrogol 8000  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg* filmdragerade tabletter:

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg och 160 mg/12,5 mg* filmdragerade tabletter:

Blistarförpackningar av PVC/PVDC/AL

Blistarförpackningar av PVC/PE/PVDC/AL

Blistarförpackningar av PA/AL/PVC/AL

Förpackningsstorlek: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280 filmdragerade 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**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

80 mg/12,5 mg: 27496  
160 mg/12,5 mg: 27497

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

13.12.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.03.2022