

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg:  
Yksi tabletti sisältää 80 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 160 mg/12,5 mg:  
Yksi tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 160 mg/25 mg:  
Yksi tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 80 mg/12,5 mg tabletti sisältää 174 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 160 mg/12,5 mg tabletti sisältää 325 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 160 mg/25 mg tabletti sisältää 349 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, ovaalinmuotoisia, viistoreunaisia, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”1071” ja joiden toinen puoli on tasainen. Tabletin koko on noin 12,3 x 6,4 mm.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, ovaalinmuotoisia, viistoreunaisia, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”1072” ja joiden toinen puoli on tasainen. Tabletin koko on noin 15,5 x 8,0 mm.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, ovaalinmuotoisia, viistoreunaisia, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on jakouurre tabletin molemmilla puolilla. Tabletin koko on noin 15,7 x 8,0 mm.  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 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 Orion -valmisteen suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa. On suositeltavaa titrata annos käyttämällä yhdistelmän vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina. Annostitraus 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 Orion -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 (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.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai anuria (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

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

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi ja kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anuria.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.
- Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (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 hypokloreemista alkaloosia. Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, lisäävät magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa hypomagnesemiaan. Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin eliminaatiota. Tämä voi aiheuttaa hyperkalsemiaa.

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

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

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

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

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

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atsotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien tai sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoidosta vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei ole riittävästi tietoa. Näin ollen Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi. Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

### Munaisvaltimostenoosi

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilailla, joilla on tois- tai molemmin- puolinen munaisvaltimostenoosi 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 Orion -hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

### Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Munuaissiirto

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Aikaisempi angioedeema

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

### Systeeminen lupus erythematosus (LED)

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

### Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin 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.

### 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 ehkäisytöistä (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).

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### Yleistä

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

### Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

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

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

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

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

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

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

##### *Sekä valsartaaniin että hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset*

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

###### *Litium*

Litiumin ja ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai tiatsidien kuten hydroklooritiatsidin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä.

Litiumtoksisuuden riski saattaa oletettavasti kasvaa käytettäessä Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta, koska tiatsidit pienentävät litiumin munuaispuhdistumaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti.

##### Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

###### *Muut verenpainelääkkeet*

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion saattaa voimistaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, vasodilataattorien, ACE:n estäjien, angiotensiinireseptorin salpaajien, beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja reniinin estäjien) vaikutusta.

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

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

###### *Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mm. selektiiviset COX:n 2-estäjät, asetyyli- salisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet*

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi myös johtaa munuaistoiminnan huononemiseen ja seerumin kaliumarvojen suurenemiseen. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

##### Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

## Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

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

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

## Kuljettajaproteiinit

*In vitro* -data viittaa valsartaanin toimivan maksan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1/OATP1B3:n ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraattina. Havainnon kliininen merkitys on tuntematon. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (esim. rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri) samanaikainen käyttö voi suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta. Näiden lääkeaineiden yhtäaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä 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 Orion -valmisteen hydroklooritiatsidikomponentin kanssa (katso hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).

## Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

### Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

*Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat seerumin kaliumpitoisuuksiin*

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

*Lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa*

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

*Seerumin natriumarvoihin vaikuttavat lääkkeet*

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

### Digitalisglykosidit

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

### Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

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

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

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

### *Beetasalpaajat ja diatsoksidi*

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

### *Kihtilälääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)*

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

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

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

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

### *Amantadiini*

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

### *Ioninvaihtoresiinit*

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

### *Sytotoksiset aineet*

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

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

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat luustolihasrelaksanttien, kuten kurarejohdosten, vaikutusta.

### *Siklosporiini*

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

### *Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet*

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

### *Metyylidopa*

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



### *Jodipitoiset varjoaineet*

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

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

### Raskaus

#### *Valsartaani*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä raskauden ensimmäisen kolmanneksen 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 salpaajien käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

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*

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

### Imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset ja laboratoriolöydökset, joita esiintyi valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoitoa käyttäneillä potilailla useammin kuin lumeryhmässä, 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 kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaani/hydroklooritiatsidihoidossa

	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nestehukka		
Hermosto	Parestesiat	Huimaus	Pyörtyminen
Silmät	Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		
Verisuonisto	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä		Ei-sydänperäinen keuhkopöhö
Ruuansulatuselimistö		Ripuli	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Nivelkipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys		
Tutkimukset			Seerumin virtsahappopitoisuuksien suureneminen, seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suureneminen, hypokalemia, hyponatremia, veren ureatyypiarvojen suureneminen, neutropenia

#### Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

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

Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaanihoidossa

	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
--	--	---

	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos		Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä		Muut yliherkkyys-/allergiareaktiot kuten seerumitauti
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Seerumin kaliumarvojen suureneminen, hyponatremia
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	
Verisuonisto		Vaskuliitti
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu	
Maksa ja sappi		Maksan toimintakoearvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos		Angioedeema, rakkulaihottuma, ihottuma, kutina
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa

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

	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1000$ )	Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, johon liittyy joskus purppuraa	Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyyttinen anemia, luuydinlama	Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysreaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hypokalemia, kohonneet veren rasvatarvot (pääasiassa suuremmilla annoksilla)	Hyponatremia, seerumin magnesiumarvojen pieneneminen, hyperurikemia	Hyperkalsemia, kohonnut verensokeri, glukoosivirtsaisuus, diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	Hypokloreeminen alkaloosi	
Psyykkiset häiriöt			Masentuneisuus, unihäiriöt		
Hermosto			Päänsärky, huimaus, harhatunteukset		
Silmät			Näkökyvyn huononeminen		Ahdaskulma-glaukooma
Sydän			Sydämen rytmihäiriöt		
Verisuonisto		Posturaalinen hypotensio			

	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina				Hengitys- vaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhkopöhö)	
Ruoansulatus- elimistö		Ruokahalutto- muus, lievä pahoinvointi ja oksentelu	Ummetus, epämukava tunne ruoansulatus- kanavan alueella, ripuli	Haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Intrahepaattinen kolestaasi tai ikterus		
Iho ja ihon- alainen kudus		Nokkos- ihottuma ja muuntyyppiset ihottumat	Valoherkkyys	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lupus erythematosuk- sen tyyppiset ihoreaktiot, ihon lupus erythematosuk- sen uudelleen- aktivoituminen	Monimuotoinen punavihoittuma
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet					Munuaisten toimintahäiriö, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					Kuume, astenia

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Hoito

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Valsartaani/hydroklooritiatsidi 80/12,5 mg

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 %).

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi 160/12,5 mg ja 160/25 mg:

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 (160/12,5mg) 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 20 mmHg tai diastolisen paineen aleneminen 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (50 %) kuin 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (25 %).

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

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan vastaavilla annoksilla, todettiin, että 160/12,5 mg ja 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmät alensivat systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (17,8/13,5 mmHg 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 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (81 %) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (76 %) kuin lumeryhmässä (29 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (54 %) ja 160 mg valsartaaniryhmässä (59 %).

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi

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

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

### Valsartaani

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT<sub>1</sub>-alatyyppeihin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT<sub>1</sub>-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa stimuloida salpautumattomia AT<sub>2</sub>-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT<sub>1</sub>-

reseptori- vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT<sub>2</sub>-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormoni reseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ( $p < 0,05$ ) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoitoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 % :lla valsartaania ja 19,0 % :lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoitoa saaneilla luku oli 68,5 % ( $p < 0,05$ ).

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

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

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

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

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D

[The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin 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 tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

### Hydroklooritiatsidi

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

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Valsartaani/hydroklooritiatsidi



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

### Valsartaani

#### *Imeytyminen*

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia ( $C_{\max}$ ) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinkö lääke ruoan kanssa vai tyhjän 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 eliminoiduu 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 eliminoiduu lähinnä ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta) pääasiassa kanta-aineen muodossa. Laskimoon annetun valsartaanin puhdistuma plasmasta on noin 2 l/h ja sen munuaispuhdistuma noin 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on 6 tuntia.

### Hydroklooritiatsidi

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ( $t_{\max}$  noin 2 h).

Keskimääräisen AUC-arvon kasvu on lineaarinen ja suhteessa annokseen terapeuttisella alueella.

Ruoalla on vähäinen tai olematon kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

Hydroklooritiatsidin absoluuttinen hyötyosuus on 70 % suun kautta otettuna.

#### *Jakautuminen*

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

#### *Eliminaatio*

Hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä etupäässä muuttumattomana. Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia lopullisessa eliminaatiovaiheessa.

Hydroklooritiatsidin kinetiikassa ei tapahdu muutosta toistuvassa annostelussa ja kumuloituminen on vähäistä kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yli 95 % imeytyneestä annoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoiduu 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 Orion -annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on 30–70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tutkimustietoa. Valsartaani sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin, eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Hydroklooritiatsidia voidaan kuitenkin poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

## **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 elektrolyyttimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausiannoksilla). Tämä johtui todennäköisesti munuaisten hemodynamiikan muutoksista. Rotan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,3 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 1,2 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Suuriannoksinen valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito johti punasoluindeksien pienenemiseen (punasoluarvot, hemoglobiini, hematokriitti), kun rotalla käytettiin vähintään

100 + 31 mg/kg vuorokausiannoksia ja silkkiapinalla vähintään 30 + 9 mg/kg vuorokausiannoksia. Rotan valsartaaniannokset ovat 3,0 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 12 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m<sup>2</sup>). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

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

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

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

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup>-vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg). Rotalla ja kanilla havaittiin samanlaisia löydöksiä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käytön yhteydessä. Teratogeenisuutta ei havaittu, kun alkion ja sikiön kehitystä (segmentti II) seurattiin valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa rotalla ja kanilla. Tutkimuksissa havaittiin kuitenkin emoon kohdistuvaan toksisuuteen liittyvää sikiötoksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni (K-30)  
Magnesiumstearaatti  
Talkki

#### Kalvopäällyste:

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

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400

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

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400  
Punainen rautaoksidi (E172)

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 400  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

OPA/Al/PVC-Al läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
PVC/PE/PVdC-Al läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla OPA/Al/PVC-Al tai PVC/PE/PVdC-Al 28, 30, 98 ja 100 tabletin läpipainopakkauksessa.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla OPA/Al/PVC-Al tai PVC/PE/PVdC-Al 28, 30, 98 ja 100 tabletin läpipainopakkauksessa.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla OPA/Al/PVC-Al tai PVC/PE/PVdC-Al 28, 30, 98 ja 100 tabletin läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

80 mg/12,5 mg: 33205  
160 mg/12,5 mg: 33206  
160 mg: 25 mg: 33207

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.5.2016.

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.11.2018