

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Valpress Comp 80 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.
Valpress Comp 160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.
Valpress Comp 160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af valsartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af valsartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af valsartani og 25 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver Valpress Comp 80 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 29,72 mg laktósa og 0,25 mg lesítín (inniheldur soja olíu).

Hver Valpress Comp 160 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 71,94 mg laktósa og 0,50 mg lesítín (inniheldur soja olíu).

Hver Valpress Comp 160 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 59,44 mg laktósa og 0,50 mg lesítín (inniheldur soja olíu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Valpress Comp 80 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur: Bleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, 11 x 5,8 mm, merktar “V” á öðrum fleti og “H” á hinum.

Valpress Comp 160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur: Rauðar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, 15 x 6 mm, merktar “V” á öðrum fleti og “H” á hinum.

Valpress Comp 160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur: Appelsínugular, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðar töflur, 15 x 6 mm, merktar “V” á öðrum fleti og “H” á hinum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Valpress Comp samsetning með föstum skammti er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum þar sem ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með valsartani eða hýdróklórtíazíði einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Valpress Comp 80 mg/12,5 mg, Valpress Comp 160 mg/12,5 mg og Valpress Comp 160 mg/25 mg er ein filmuhúðuð tafla einu sinni á dag. Mælt er með því að skammtur hvors virka efnisins sé stilltur af sérstaklega. Í hverju tilviki fyrir sig skal auka skammta hvors virka efnisins fyrir sig, upp í næsta skammt fyrir ofan, til að draga úr hættu á lágþrýstingi og öðrum aukaverkunum.

Ef það er klínískt mikilvægt má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á föstu samsetninguna hjá sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með valsartani eða hýdróklórtíazíði einu sér, að því gefnu að fylgt sé ráðlögðu ferli varðandi skammtaaukningar á hvoru virka efninu fyrir sig.

Leggja skal mat á klíníska svörun við Valpress Comp eftir að meðferð hefst og ef ekki næst stjórn á blóðþrýstingi má auka skammtinn með því að auka annaðhvort virka innihaldsefnið upp að hámarksskammti Valpress Comp sem er 320 mg/25 mg.

Áhrif á háþrýsting eru í megindráttum komin fram innan 2 vikna.

Hjá flestum sjúklingum nást hámarksáhrif innan 4 vikna. Hjá sumum sjúklingum getur hins vegar þurft 4-8 vikna meðferð. Taka þarf tillit til þessa þegar skammtar eru stækkaðir.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með vægt til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 30 ml/mín.). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Valpress Comp handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín) og þvagþurrð (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skerta lifrastarfsemi án gallteppu ætti skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg (sjá kafla 4.4). Ekki þarf að breyta skammti hýdróklórtíazíðs hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skerta lifrastarfsemi. Vegna valsartan innihaldsins má ekki nota Valpress Comp handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi eða með gallskorpulífur og gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta handa öldruðum sjúklingum.

Börn

Ekki er mælt með notkun Valpress Comp fyrir börn yngri en 18 ára vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun.

Lyfjagiöf

Valpress Comp má taka með eða án fæðu en taka ætti töflurnar inn með vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir valsartani, hýdróklórtíazíði, öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður, soja olíu, jarðhnetu olíu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Alvarlega skert lifrastarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins < 30 ml/mín.), þvagþurrð (anuria).
- Verulegur kalíum- eða natríumskortur, kalsíumhækkun í blóði og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi (hyperuricaemia) með einkennum.
- Samhliða notkun Valpress Comp og lyfja sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Breytingar á blóðsöltum í sermi

Valsartan

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín, o.fl.).

Fylgjast skal með kalíumbéttni eftir því sem tilefni er til.

Hýdróklórtíazíð

Greint hefur verið frá blóðkalíumlækkun í meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða, þar með talið hýdróklórtíazíði. Mælt er með tíðum mælingum á kalíumi í sermi.

Meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíði, hefur verið tengd blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu af völdum blóðklóríðlækkunar (hypochloraemic alkalosis).

Tíazíð, þar með talið hýdróklórtíazíð, auka útskilnað magnesíums í þvagi sem leitt getur til blóðmagnesíumlækkunar. Þvagræsilyf af flokki tíazíða draga úr útskilnaði kalsíums.

Það getur leitt til blóðkalsíumhækkunar..

Eins og við á hjá öllum sjúklingum á þvagræsandi meðferð ætti að mæla þéttni blóðsalta í sermi með viðeigandi millibili.

Natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum, þ.m.t. hýdróklórtíazíði, ætti að fylgjast vel með klínískum einkennum um truflun á vökva- eða blóðsaltajafnvægi.

Hjá sjúklingum með alvarlegan natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, t.d. þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með valsartan/hýdróklórtíazíð hefst. Leiðréttá skal natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál áður en meðferð með Valpress Comp er hafin.

Sjúklingar með alvarlega langvarandi hjartabilun eða annað ástand sem örvar renín-angíótensín-aldósterónkerfið

Hjá sjúklingum þar sem starfsemi nýrna gæti verið háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun), hefur meðferð með ACE hemlum verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu og mjög sjaldan bráðri nýrnabilun og/eða dauðsfalli. Mat á sjúklingum með hjartabilun eða sem fengið hafa hjartadrep, á ávallt að fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Notkun Valpress Comp hjá sjúklingum með alvarlega langvinna hjartabilun hefur ekki verið metin. Því er ekki hægt að útiloka að vegna hömlunar á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu geti notkun Valpress Comp einnig tengst skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki á að gefa þessum sjúklingum Valpress Comp.

Nýrnaslagæðarþrengsli

Hvorki skal nota Valpress Comp við háþrýstingi handa sjúklingum með þrengsli í nýrnaslagæðum til annars eða beggja nýrna né handa sjúklingum með eitt nýra og þrengsli í slagæðinni til þess, því hjá slíkum sjúklingum getur orðið aukning á þvagefni í blóði og kreatíníni í sermi.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Ekki ætti að meðhöndla sjúklinga með frumkomið aldósterónheilkenni með Valpress Comp þar sem renín-angíótensín-aldósterónkerfi þeirra er ekki virkt.

Ósæðar- og míturlökupþrengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og með öll önnur æðavíkkandi lyf, ætti að gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlökupþrengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með þrengingu (HOCM).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með kreatín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2). Mælt er með reglulegu eftirliti á sermisþéttni kalíums, kreatíníns og þvagsýru hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem nota Valpress Comp.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af öryggi við notkun valsartan/hýdróklórtíazíðs hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skerta lifrarstarfsemi án gallteppu ætti að nota Valpress Comp með varúð (sjá kafla 4.2 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, vegna þess að smávægilegar breytingar á vökva- og blóðsaltajafnvægi geta valdið lifrardái.

Saga um ofsabjúg

Greint hefur verið frá ofsabjúg, þ.m.t. þrota í barkakýli og raddfærum sem veldur þrengingu í öndunarvegi og/eða þrota í andliti, vörum, koki og/eða tungu, hjá sjúklingum í meðferð með valsartani. Sumir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg í tengslum við meðferð með öðrum lyfjum, þ.m.t. ACE hemlum. Stöðva skal meðferð með Valpress Comp tafarlaust hjá sjúklingum sem fá ofsabjúg og ekki skal hefja meðferð með Valpress Comp hjá þeim að nýju (sjá kafla 4.8).

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Aðrar efnaskiptatruflanir

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og hækkað gildi kólesteróls, þríglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar.

Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til undirliggjandi ofstarfsemi í kalkkirtlum.

Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnaemi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angíótensín II viðtakablokkum. Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði er líklegra hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin bráð þrönghornsgláka

Hýdróklórtíazíð sem er súlfónamíð, hefur verið tengt við sérkennileg (idiosyncratic) viðbrögð sem hafa leitt til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, bráðrar skammvinnrar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Einkenni eru m.a. brátt tilkomin skert sjónskerpa eða verkur í auga og koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda til vikna frá því meðferð með lyfinu hefst. Ómeðhöndluð, bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegrar sjónskerðingar.

Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíazíðs eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillíni.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri

nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönun, hefur komið í ljós aukin hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hýdróklórtíazíði. Ljósæmisáhrif hýdróklórtíazíðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazíð um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hýdróklórtíazíðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega bráðra öndunarfæraeitrun, þar með talið brátt andnaðarheilkenni (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome), eftir töku hýdróklórtíazíðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innanmínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíazíðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um ARDS á að hætta notkun Valpress Comp og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazíð ef þeir hafa áður fengið ARDS eftir töku hýdróklórtíazíðs.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lesítín

Ef ofnæmi er til staðar fyrir jarðhnetum eða sojabaunum skal ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Valpress Comp 160/12,5 mg inniheldur að auki Sunset yellow FCF (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem tengjast bæði valsartani og hýdróklórtíazíði

Lyf sem ráðið er frá því að nota samhliða

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á þéttni lítúms í sermi og eiturverkunum við samhliða notkun lítúms og ACE hemla, angíótensín II viðtakablokka eða tíazíða, þar á meðal hýdróklórtíazíðs. Þar sem tíazíð skerða úthreinsun lítúms getur hætta á eiturverkunum lítúms hugsanlega aukist frekar

við notkun Valpress Comp. Því er ráðlagt að fylgjast vandlega með sermispéttni litíums, ef þessi samsetning reynist nauðsynleg.

Samhliða meðferð sem krefst varúðar

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:

Valpress Comp getur aukið áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanetidíns, metýldópa, æðavíkkandi lyfja, ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka, beta blokka, kalsíumgangaloka og renínhemla með beina verkun [DRIs]).

Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín, adrenalín)

Áhrif blóðþrýstingshækkandi amína geta minnkað. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki þekkt og ekki svo mikið að það komi í veg fyrir notkun þeirra.

Bólguþandi gigtarlyf (NSAID), þ.m.t. sértækir COX-2-hemlar, acetylsalicylsýra > 3 g/dag og ósértæk bólguþandi gigtarlyf

Við samhliða notkun geta bólguþandi gigtarlyf (NSAID) dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum bæði angíótensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs. Þá getur samhliða notkun valsartan/hýdróklórtíazíðs og bólguþandi gigtarlyfja (NSAID) einnig leitt til versnandi nýrnastarfsemi og aukinnar sermispéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.

Milliverkanir sem tengjast valsartani

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín aldósterónkerfinu við notkun angíótensín II viðtakablokka, ACE-hemla eða aliskirens

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lyf sem ráðið er frá því að nota samhliða

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og önnur lyf sem geta hækkað kalíumgildi

Ef nauðsynlegt er talið að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumgildi í samsettri meðferð með valsartani er ráðlagt að fylgjast með kalíumþéttni í plasma.

Ferjur

Niðurstöður *in vitro* rannsókna benda til að valsartan sé hvarfefni lifraruþtökuferjunnar OATP1B1/OATP1B3 og lifraruþtökuferjunnar MRP2. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Samhliða notkun með hemlum upptökuferjunnar (t.d. refampíni, ciklósporíni) eða útflæðiiferjunnar (t.d. rítónaviri) getur aukið altæka útsetningu fyrir valsartani. Gæta skal viðeigandi varúðar þegar samhliða meðferð með slíkum lyfjum er hafin eða henni hætt.

Engar milliverkanir

Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani hefur engar milliverkana sem máli skipta í klínísku tilliti orðið vart milli valsartans og einhvers eftirfarandi lyfja: címetidín, warfarín, fúrósemíð, digoxín, atenólól, indómetacín, hýdróklórtíazíð, amlódipín, glíbenklamíð. Digoxín og indómetacín geta milliverkað við hýdróklórtíazíð hluta Valpress Comp (sjá milliverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði).

Milliverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði

Samhliða meðferð sem krefst varúðar

Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi

Blóðkalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíazíðs geta aukist við samhliða notkun kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, ACTH, amfóterícíns, karbenoxólóns, G-penicillíns, salicílsýru og afleiða).

Ef ávísa á þessum lyfjum með hýdróklórtíazíð-valsartan samsetningu, er ráðlegt að fylgjast með kalíumgildum í plasma (sjá kafla 4.4).

Lyf sem geta valdið „torsades de pointes“

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun, skal nota hýdróklórtíazíð með varúð þegar það er notað með lyfjum sem geta valdið „torsades de pointes“, sérstaklega lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki Ia og flokki III og sumum geðrofslyfjum.

Lyf sem hafa áhrif á þéttni natríums í sermi

Blóðnatríumlækkandi áhrif þvagræsilyfja geta aukist við samhliða notkun lyfja eins og þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Ráðlagt er að gæta varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.

Digitalisglýkósíðar

Kalíum- eða magnesíumskortur í blóði af völdum tíazíðs getur komið fyrir sem aukaverkun og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis (sjá kafla 4.4).

Kalsíumsölt og D-vítamín

Gjöf tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, samhliða D-vítamíni eða kalsíumsöltum getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja og kalsíumsalta getur valdið blóðkalsíumhækkun hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamínmiðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

Lyf við sykursýki (til inntöku og insúlín)

Tíazíð geta breytt sykurlífi. Aðlögun skammta sykursýkislyfsins getur verið nauðsynleg. Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.

Beta-blokkar og díazoxíð

Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Tíazíð þvagræsilyf, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif díazoxíðs.

Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (próbenecíð, súlfínprázón og allópúrínól)

Aðlögun á skammti lyfja við þvagsýrumigu getur verið nauðsynleg þar sem hýdróklórtíazíð getur hækkað gildi þvagsýru í sermi. Hækkun á skammti próbenecíðs eða súlfínprázóns getur verið nauðsynleg. Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrínóli.

Andkólínvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar í maga

Andkólínvirk lyf (t.d. atrópín, bíperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíazíðgerð, vegna minnkunar á magahreyfingum og hægari magatæmingu. Hins vegar er búið við að lyf sem auka hreyfingar svo sem císapríð geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.

Amantadín

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á óæskilegum áhrifum af völdum amantadíns.

Jónaskiptaresín

Kólestryamín og kolestípól draga úr frásogi tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazíð þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun

hýdróklórtíazíðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazíð sé gefið a.m.k. 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

Frumueyðandi lyf

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cýklófosfamíðs, metótrexats) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. túbókúrarín)

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, auka virkni vöðvaslakandi lyfja svo sem kúrareafleiðna.

Ciclosporin

Samhliða meðferð með ciclosporini getur aukið hættu á auknum þvagsýrustyrk (hyperuricaemia) og þvagsýrugigtarkvillum.

Áfengi, barbítúröt eða ávanabindandi verkjalyf

Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirgni í miðtaugakerfinu eða með beinum æðavíkkandi áhrifum) getur aukið stöðubuninn lágþrýsting.

Metýldópa

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum í samhliða meðferð með metýldópa og hýdróklórtíazíði.

Skuggaefni sem innihalda jöð

Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefninu sem inniheldur jöð. Leiðrétta skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Valsartan

Notkun angíótensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angíótensín II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi; hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angíótensín-II viðtakablokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II viðtakablokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II viðtakablokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að útsetning fyrir angíótensín-II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu orsakar fósturskemmdir (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, töf á beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkun á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá einnig kafla 5.3). Mælt er með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu ef um útsetningu fyrir angíótensín-II viðtakablokkum er að ræða frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angíótensín-II viðtakablokka (sjá einnig kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju.

Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans við brjóstagjöf. Hýdróklórtíazíð skilst út í brjóstamjólk. Því er ekki mælt með að nota Valpress Comp meðan barn er haft á brjósti.

Æskilegra er að nota aðrar meðferðir sem betur hefur verið staðfest að óhætt sé að nota meðan barn er haft á brjósti, einkum ef um er að ræða nýbura eða fyrirbura.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að kanna áhrif valsartan/hýdróklórtíazíðs á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur farartækja og notkun véla ætti að hafa í huga að stundum getur komið fram svimi eða þreyta.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og í niðurstöðum frá rannsóknarstofum og komu oftast fyrir með valsartan ásamt hýdróklórtíazíði en með lyfleysu og aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru tilgreindar hér á eftir. flokkaðar eftir líffærum.

Aukaverkanir sem þekktar eru fyrir hvort virka innihaldsefnið fyrir sig, en hafa ekki sést í klínískum rannsóknum geta komið fyrir meðan á meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði stendur.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Tíðni aukaverkana af völdum valsartans/hýdróklórtíazíðs

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar

Ofþornun

Taugakerfi

Sjaldgæfar

Dofi/náladofi

Koma örsjaldan fyrir

Sundl

Tíðni ekki þekkt

Yfirlið

Augu

Sjaldgæfar

Þokusjón

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar

Suð fyrir eyrum

Æðar

Sjaldgæfar

Lágþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar

Hósti

Tíðni ekki þekkt

Lungnabjúgur sem ekki er af völdum hjartabilunar

Meltingarfæri

Koma örsjaldan fyrir

Niðurgangur

Stoðkerfi og bandvefur

Sjaldgæfar

Vöðvaverkir

Koma örsjaldan fyrir

Liðverkir

Nýru og þvægfæri

Tíðni ekki þekkt

Skert nýrnastarfsemi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar

Preyta

Rannsóknaniðurstöður

Tíðni ekki þekkt

Hækkun þvagsýru í sermi, hækkun bilirubins og kreatínins í sermi, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, aukið þvagefni í blóði, daufkyrningafæð

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá varðandi annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um Valpress Comp, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins.

Tafla 2. Tíðni aukaverkana af völdum valsartans

Blóð og eitlar

Tíðni ekki þekkt

Minnkað hemóglóbín, minnkuð blóðkornaskil, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt

Önnur ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. sermissótt

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt

Aukið kalíum í sermi, blóðnatríumlækkun

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar

Svimi

Æðar

Tíðni ekki þekkt

Æðabólga

Meltingarfæri

Sjaldgæfar

Kviðverkir

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt

Hækkuð mæligildi lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt

Ofsabjúgur, blöðruhúðbólga, útbrot, kláði

Nýru og þvagsfæri

Tíðni ekki þekkt

Nýrnabilun

Tafla 3. Tíðni aukaverkana af völdum hýdróklórtíazíðs

Hýdróklórtíazíð hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en eru í Valpress Comp. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum á meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða einum og sér, þar með talið hýdróklórtíazíði:

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Tíðni ekki þekkt

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar

Blóðflagnafæð stundum ásamt purpura

Koma örsjaldan fyrir

Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðlýsublóðleysi, beinmergsbrestur
Vanmyndunarblóðleysi

Tíðni ekki þekkt

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir

Ofnæmisviðbrögð

Efnaskipti og næring

Mjög algengar

Blóðkalíumlækkun, blóðfituhækkun (aðallega við stærri skammta)

Algengar

Blóðnatríumlækkun, blóðmagnésíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun

Mjög sjaldgæfar	Blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, syurmiga og versnun sykurefnaskipta
Koma örsjaldan fyrir	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar
Geðræn vandamál	
Mjög sjaldgæfar	Punglyndi, svefntruflanir
Taugakerfi	
Mjög sjaldgæfar	Höfuðverkur, sundl, náladofi
Augu	
Mjög sjaldgæfar	Sjónskerðing
Tíðni ekki þekkt	Vökvasöfnun í æðu, bráð þrönghornsgláka, bráð nærsýni
Hjarta	
Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttaróregla
Æðar	
Algengar	Stöðubundinn lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	
Koma örsjaldan fyrir	Brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)
Meltingarfæri	
Algengar	Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar	Hægðatregða, meltingaróþægindi, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga
Lifur og gall	
Mjög sjaldgæfar	Gallteppa í lifur eða gula
Nýru og þvægfæri	
Tíðni ekki þekkt	Starfstruflun í nýrum, bráð nýrnabilun
Húð og undirhúð	
Algengar	Ofsakláði og önnur útbrot
Mjög sjaldgæfar	Ljósnaeming
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga með drepri og drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð
Tíðni ekki þekkt	Regnbogaroðasótt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Tíðni ekki þekkt	Hiti, þróttleysi
Stoðkerfi og stoðvefur	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvakrampar
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Getuleysi

Lýsing á völdum aukaverknum

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Ofskömmun valsartans gæti leitt til mikils lágþrýstings, sem haft gæti í för með sér skerta meðvitund, blóðrásarbilun og/eða lost. Að auki gætu eftirtalin einkenni komið fram vegna ofskömmunar með

hýdróklórtíazíði: Ógleði, svefnhöfgi, minnkað blóðrúmmál og röskun á blóðsaltajafnvægi ásamt hjartsláttaróreglu og vöðvagrömpum.

Meðferð

Meðferð fer eftir því hve langt er um liðið frá inntöku ásamt eðli og alvarleika einkenna, en mikilvægast er að koma jafnvægi á blóðrásina.

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal láta sjúkling leggjast á bakið og veita hraða salta- og rúmmálsaukandi meðferð.

Ekki er hægt að fjarlægja valsartan með blóðskilun vegna mikillar bindingar þess við plasmaprótein en hins vegar er hægt að fjarlægja hýdróklórtíazíð með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín-angiótensínkerfið, angiótensín II blokkar og þvagræsilyf, valsartan og hýdróklórtíazíð; ATC flokkur: C09D A03.

Valsartan/hýdróklórtíazíð

Í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðhöndlun með hýdróklórtíazíði 12,5 mg, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með samsetningu valsartans/hýdróklórtíazíðs 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) en með hýdróklórtíazíði 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg).

Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsblóðþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 80/12,5 mg (60%) en með hýdróklórtíazíði 12,5 mg (25%) og hýdróklórtíazíð 25 mg (27%).

Í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðhöndlun með valsartani 80 mg, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með samsetningu valsartans/hýdróklórtíazíðs 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) en með valsartani 80 mg (3,9/5,1 mmHg) og valsartani 160 mg (6,5/6,2 mmHg).

Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 80/12,5 mg (51%) en með valsartani 80 mg (36%) og valsartani 160 mg (37%).

Í tvíblindri, slembaðri, þáttatilraun með samanburði við lyfleysu þar sem bornar voru saman ýmsar skammtablöndur valsartans/hýdróklórtíazíðs við innihaldsefnið hvort fyrir sig, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með samsetningunni valsartan/hýdróklórtíazíð 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) en með lyfleysu (1,9/4,1 mmHg) og bæði hýdróklórtíazíði 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) og valsartani 80 mg (8,8/8,6 mmHg).

Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 80/12,5 mg (64%) en með lyfleysu (29%) og hýdróklórtíazíði 12,5 mg (41%).

Í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfinu hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðhöndlun með hýdróklórtíazíði 12,5 mg, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með samsetningu valsartans/hýdróklórtíazíðs 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) en með hýdróklórtíazíði 25 mg (5,6/2,1 mmHg).

Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (blóðþrýstingur <140/90 mmHg eða lækkun slagbilsþrýstings um ≥ 20 mmHg eða lækkun þanbilsþrýstings um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 160/12,5 mg (50%) en með hýdróklórtíazíði 25 mg (25%).

Í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfinu hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðhöndlun með valsartani 160 mg, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með bæði samsetningu valsartans/hýdróklórtíazíðs 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartans/hýdróklórtíazíðs 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) en með valsartani 160 mg

(8,7/8,8 mmHg). Munurinn á lækkun blóðþrýstings af 160/25 mg skammti og 160/12,5 mg skammti var einnig tölfraðilega marktækur. Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 160/25 mg (68%) og 160/12,5 mg (62%) en með valsartani 160 mg (49%).

Í tvíblindri, slembaðri, þáttatilraun með samanburði við lyfleysu þar sem bornar voru saman ýmsar skammtablöndur valsartans/hýdróklórtíazíðs við innihaldsefnin hvort fyrir sig, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með samsetningunni valsartan/hýdróklórtíazíð 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) en með lyfleysu (1,9/4,1 mmHg) og viðkomandi einlyfjameðferð, þ.e. hýdróklórtíazíði 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hýdróklórtíazíði 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartani 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 160/25 mg (81%) og valsartani/hýdróklórtíazíði 160/12,5 mg (76%) en með lyfleysu (29%) og viðkomandi einlyfjameðferð, þ.e. hýdróklórtíazíði 12,5 mg (41%), hýdróklórtíazíði 25 mg (54%) og valsartani 160 mg (59%).

Í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfinu hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðhöndlun með hýdróklórtíazíði 12,5 mg, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með samsetningu valsartans/hýdróklórtíazíðs 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) en með hýdróklórtíazíði 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (blóðþrýstingur <140/90 mmHg eða lækkun slagbilsþrýstings um ≥ 20 mmHg eða lækkun þanbilsþrýstings um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 160/12,5 mg (50%) en með hýdróklórtíazíði 25 mg (25%).

Í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðhöndlun með valsartani 160 mg, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með bæði samsetningu valsartans/hýdróklórtíazíðs 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartans/hýdróklórtíazíðs 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) en með valsartani 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Munurinn á lækkun blóðþrýstings af 160/25 mg skammti og 160/12,5 mg skammti var einnig tölfraðilega marktækur. Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 160/25 mg (68%) og 160/12,5 mg (62%) en með valsartani 160 mg (49%).

Í tvíblindri, slembaðri, þáttatilraun (factorial design trial) með samanburði við lyfleysu þar sem bornar voru saman ýmsar skammtablöndur valsartans/hýdróklórtíazíðs við innihaldsefnin hvort fyrir sig, kom fram marktækt meiri lækkun á meðalgildum blóðþrýstings í slagbili/þanbili með samsetningunni valsartan/hýdróklórtíazíð 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) en með lyfleysu (1,9/4,1 mmHg) og viðkomandi einlyfjameðferð, þ.e. hýdróklórtíazíði 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hýdróklórtíazíði 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartani 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um ≥ 10 mmHg) meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði 160/25 mg (81%) og valsartani/hýdróklórtíazíði 160/12,5 mg (76%) en með lyfleysu (29%) og viðkomandi einlyfjameðferð, þ.e. hýdróklórtíazíði 12,5 mg (41%), hýdróklórtíazíði 25 mg (54%) og valsartani 160 mg (59%).

Skammtaháð lækkun á kalíum í sermi kom fram í klínískum samanburðarrannsóknum með valsartani + hýdróklórtíazíði. Lækkun kalíums í sermi kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu hýdróklórtíazíð 25 mg en hjá þeim sem fengu hýdróklórtíazíð 12,5 mg. Í klínískum samanburðarrannsóknum á valsartan/hýdróklórtíazíði drógu kalíumsparandi áhrif valsartans úr kalíumlækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Ávinningur af valsartani í samsetningu með hýdróklórtíazíði, á hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af völdum þeirra, er ekki þekktur enn sem komið er. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtíameðferð með hýdróklórtíazíði minnkar hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum og lækkar dánartíðni af völdum þeirra.

Valsartan

Valsartan er öflugur og sértækur angíótensín II (Ang II) viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku.

Það hefur sértæka verkun á AT₁ undirgerð viðtaka en þekkt áhrif angíótensíns II verða fyrir tilstilli hans. Vera má að aukin plasmabéttni Ang II, eftir blokkun á AT₁ viðtakanum með valsartani, geti örvað óblokkaðan AT₂ viðtaka, sem virðist veða upp á móti áhrifum AT₁ viðtakans.

Valsartan hefur ekki að hluta til örvandi (partial agonist) áhrif á AT₁ viðtaka og hefur miklu meiri (um 20.000-falda) sækni í AT₁ viðtaka en í AT₂ viðtaka. Ekki er vitað til þess að valsartan bindist eða blokki aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem eru þekkt fyrir mikilvægi sitt við temprun hjarta- og æðakerfisins.

Valsartan blokkar ekki ACE (einnig þekkt sem kínínasi II) sem breytir Ang I í Ang II og brýtur niður bradykínín. Þar sem engin verkun er á ACE og engin efling bradykíníns eða P-efnis, er ólíklegt að angíótensín II viðtakablokkar hafi í för með sér hósta. Í klínískum rannsóknum þar sem valsartan var borið saman við ACE-hemil, var tíðni þurrs hósta marktækt lægri ($P < 0,05$) hjá sjúklingum sem fengu valsartan en hjá sjúklingum sem fengu ACE-hemil (2,6% samanborið við 7,9%, tilgreint í sömu röð). Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu sögu um þurran hósta í meðferð með ACE-hemli fengu 19,5% þeirra sem fengu valsartan og 19,0% þeirra sem fengu þvagræsilyf af flokki tíazíða hósta, samanborið við 68,5% þeirra sem fengu meðferð með ACE-hemli ($P < 0,05$).

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækkun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni. Blóðþrýstingslækkandi verkun kemur fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. frá því að stakur skammtur er tekinn inn og hámarks-lækkun blóðþrýstings næst innan 4 - 6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarks-lækkun blóðþrýstings, af hvaða skammti sem er, yfirleitt innan 2-4 vikna og varir við langtímameðferð. Við samhliða notkun hýdróklórtíazíðs fæst marktæk viðbótarlækkun blóðþrýstings.

Skyndileg stöðvun meðferðar með valsartani hefur ekki verið tengd skyndilegri hækkun blóðþrýstings (rebound hypertension) eða öðrum klínískum aukaverkunum.

Valsartan hefur reynst minnka útskilnað albúmíns í þvagi hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2 og örlítið albúmín í þvagi (microalbuminuria). Í MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) rannsókninni var metið hversu mikið útskilnaður albúmíns í þvagi minnkaði við notkun valsartans (80-160 mg/einu sinni á sólarhring) samanborið við amlódípín (5-10 mg/einu sinni á sólarhring) hjá 332 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (meðalaldur: 58 ár; 265 karlar) með örlítið albúmín í þvagi (valsartan: 58 µg/mín; amlódípín: 55,4 µg/mín), eðlilegan eða of háan blóðþrýsting og nýrnastarfsemi í eðlilegu horfi (kreatínín í blóði < 120 µmól/l). Eftir 24 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvagi minnkað ($p < 0,001$) um 42% ($-24,2$ µg/mín; 95% CI: $-40,4$ til $-19,1$) við notkun valsartans og um u.þ.b. 3% ($-1,7$ µg/mín; 95% CI: $-5,6$ til $14,9$) við notkun amlódípíns, þrátt fyrir að hlutfall blóðþrýstingslækkunar hafi verið svipað hjá báðum hópunum. Í Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) rannsókninni var skoðað enn frekar hversu gagnlegt valsartan væri til að minnka útskilnað albúmíns í þvagi hjá 391 háþrýstingssjúklingi (blóðþr. = 150/88 mmHg) með sykursýki af tegund 2, albúmín í þvagi (meðaltal = 102 µg/mín; 20-700 µg/mín) og nýrnastarfsemi í eðlilegu horfi (meðalþéttni kreatíníns í sermi = 80 µmól/l). Sjúklingum var raðað með slembivali til að fá einn af 3 skömmtum af valsartani (160, 320 og 640 mg/einu sinni á sólarhring) og voru síðan meðhöndlaðir í 30 vikur. Tilgangur rannsóknarinnar var að ákvarða ákjósanlegasta skammtinn af valsartani til að draga úr útskilnaði albúmíns í þvag hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir 30 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvagi minnkað marktækt um 36% frá upphafsgildi hjá þeim sem fengu valsartan 160 mg (95% CI: 22 til 47%), og um 44% hjá þeim sem fengu valsartan 320 mg (95% CI: 31 til 54%). Niðurstaðan var sú að 160-320 mg af valsartani dragi í klínískt marktækum mæli úr útskilnaði albúmíns í þvagi hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Annað: Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Hýdróklórtíazíð

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíazíða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnaberkni er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíazíða er hömlun á Na⁺Cl⁻ dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl⁻ bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagræsingunni sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíum í sermi. Renín-aldósterón tengingunni er miðlað af angíótensíni II þannig að með samhliða notkun valsartans er minnkun á kalíum í sermi minni en þegar hýdróklórtíazíð er gefið eitt sér.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarpýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazidi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarpýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Valsartan/hýdróklórtíazíð

Almennt (systemic) aðgengi hýdróklórtíazíðs minnkar um u.þ.b. 30% þegar það er notað samhliða valsartani. Áhrif á lyfjahvörf valsartans við samhliða notkun hýdróklórtíazíðs eru ekki mikil. Þessi milliverkun, sem komið hefur fram, hefur engin áhrif á samsetta meðferð með valsartani og hýdróklórtíazíði vegna þess að klínískar samanburðarrannsóknir hafa sýnt fram á augljós blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru meiri en þegar lyfin eru gefin hvort fyrir sig eða með lyfleysu.

Valsartan

Frásog

Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2–4 klst.

Heildaraðgengi er að meðaltali 23%. Þegar valsartan er gefið með mat minnkar útsetning (AUC notað sem mælikvarði) um u.þ.b. 40% og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, en u.þ.b. 8 klst. eftir skammtagjöf er plasmaþéttni valsartans þó orðin svipuð hjá hópi sem fær fæðu og hópi sem fastar.

Þessi minnkun AUC tengist samt sem áður ekki klínískt marktækt minni meðferðarverkun og því má gefa valsartan hvort sem er með mat eða án.

Dreifing

Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi eftir gjöf í bláæð er um 17 lítrar, sem bendir til þess að ekki verði víðtæk dreifing á valsartani inn í vefina. Valsartan er mikið bundið próteinum í sermi (94-97%), aðallega albúminí.

Umbrot

Valsartan umbrotnar ekki í miklum mæli og einungis 20% af skammtinum endurheimtast í formi umbrotsefna. Hýdroxýumbrotsefni hefur greinst í plasma í lítilli þéttni (minna en 10% af AUC valsartans). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

Útskilnaður

Lyfjahvörf valsartans gerast í mörgum veldisföllum (multiexponential decay kinetics) ($t_{1/2\alpha} < 1$ klst. og $t_{1/2\beta}$ um 9 klst.). Brotthvarf valsartans fer aðallega fram með hægðum (um 83% af skammtinum) og þvagi (um 13% af skammtinum), að mestu sem óbreytt lyfið. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma um það bil 2 l/klst. og úthreinsun um nýru 0,62 l/klst. (um 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er 6 klst.

Hýdróklórtíazíð

Frásog

Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klst.) Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing

Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg.

Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúminí í sermi.

Hýdróklórtíazíð safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Brotthvarf

Hýdróklórtíazíð hverfur brott aðallega í óbreyttu formi. Meðalhelmingunartími brotthvarfs hýdróklórtíazíðs úr plasma er 6 til 15 klst. í endanlega brotthvarfsfasanum. Engin breyting verður á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skiljast út á óbreyttu formi í þvagi.

Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnápiplur.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Lítið eitt hærra almenn útsetning (systemic exposure) fyrir valsartani kom fram hjá sumum öldruðum samanborið við unga einstaklinga en hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á að þetta skipti klínísku máli.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga ráðlagðan skammt af Valpress Comp hjá sjúklingum með gaulsúunarhraða (GFR) 30-70 ml/mín.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Valpress Comp hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.) og sjúklingum sem eru í skilun. Valsartan er mikið bundið við plasmaprótein og því ekki unnt að fjarlægja það með skilun en hins vegar er hægt að fjarlægja hýdróklórtíazíð með skilun.

Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþétni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3-föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8-föld aukning á AUC. Ekki má nota hýdróklórtíazíð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Í lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum með vægt (n=6) til í meðallagi (n=5) skerta lifrastarfsemi hefur komið fram um það bil tvöföldun á útsetningu fyrir valsartani, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um notkun valsartans handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Lifrarsjúkdómar hafa ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf hýdróklórtíazíðs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hugsanlegar eiturverkarnir af valsartan - hýdróklórtíazíð samsetningu til inntöku voru rannsakaðar hjá rottum og silkiöpum í allt að 6 mánuði. Niðurstöður sýndu ekki ástæðu til að hætta notkun á lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

Breytingar sem samsetningin olli í langvinnum eiturefnafræðilegum rannsóknum eru mjög líklega af völdum valsartan þáttarins. Eiturverkanir voru fyrst og fremst frá nýrum og voru áhrifin meiri hjá silkiöpum en rottum. Samsetningin olli nýrnaskemmdum (nýrnakvilla með nýrnapiplulútsækni (tubular basophilia), aukningu á þvagefni og kreatíníni í plasma og kalíum í sermi, aukningu á þvagnagni og blóðsöltum í þvagi eftir 30 mg/kg/dag af valsartan + 9 mg/kg/dag af hýdróklórtíazíði hjá rottum og 10 + 3 mg/kg/dag hjá silkiöpum), líklega vegna breytinga á blóðflæði nýrna. Þessir skammtar hjá rottum samsvara 0,9 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af valsartani og 3,5 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af hýdróklórtíazíði miðað við mg/m². Þessir skammtar hjá silkiöpum samsvara 0,3 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af valsartani og 1,2 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af hýdróklórtíazíði miðað við mg/m². (Útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag af valsartani í samsetningu með 25 mg af hýdróklórtíazíði á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Stórir skammtar af valsartan - hýdróklórtíazíð samsetningu ollu lækkun í gildum rauðra blóðfrumna (fjölda rauðra blóðkorna, blóðrauða, blóðskila, frá 100 + 31 mg/kg/dag hjá rottum og 30 + 9 mg/kg/dag hjá silkiöpum). Þessir skammtar hjá rottum samsvara 3,0 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af valsartani og 12 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af hýdróklórtíazíði miðað við mg/m². Þessir skammtar hjá silkiöpum samsvara 0,9 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af valsartani og 3,5 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af hýdróklórtíazíði miðað við mg/m². (Útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag af valsartani í samsetningu með 25 mg af hýdróklórtíazíði á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í silkiöpum komu í ljós skemmdir á magaslímu (frá 30 + 9 mg/kg/dag). Samsetningin leiddi einnig til vefjaauka í aðfarandi slagæðlingum nýrna (við 600 + 188 mg/kg/dag hjá rottum og frá

30 + 9 mg/kg/dag hjá silkiöpum). Þessir skammtar hjá silkiöpum samsvara 0,9 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af valsartani og 3,5 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af hýdróklórtíazíði miðað við mg/m². Þessir skammtar hjá rottum samsvara 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af valsartani og 73 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn af hýdróklórtíazíði miðað við mg/m². (Útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag af valsartani í samsetningu með 25 mg af hýdróklórtíazíði á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Breytingar nefndar hér að ofan eru taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun stórra skammta af valsartan (hömlun á angíótensín II-örvaðri blokkun á renín losun, með örvun á renín framleiðandi frumur) og verða einnig með ACE hemlum. Þessar niðurstöður virðast ekki hafa neina þýðingu við notkun á lækningalegum skömmtum af valsartan hjá mönnum.

Valsartan - hýdróklórtíazíð samsetningin var ekki prófuð m.t.t. stökkbreytinga, litningarofs eða krabbameinsvaldandi áhrifa þar sem ekkert bendir til milliverkana milli þessara tveggja efna. Þessar prófanir voru hins vegar gerðar á valsartan og hýdróklórtíazíði hvoru fyrir sig og ekkert kom fram sem benti til stökkbreytinga, litningarofs eða krabbameinsvaldandi áhrifa.

Hjá rottum reyndust skammtar sem ollu eiturveknum á mæður (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og meðan afkvæmin voru höfð á spena hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum (600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg). Svipaðar niðurstöður komu fram við notkun valsartan/hýdróklórtíazíðs hjá rottum og kanínum. Í rannsóknum á fósturvísis-fósturþroska (Hluti II) með valsartan/hýdróklórtíazíði hjá rottum og kanínum var ekkert sem benti til vansköpunar. Hins vegar komu fram eiturvekanir á fóstur í tengslum við eiturvekanir á móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Laktósi
Natríum krosskarmellósi
Póvídón
Talkúm
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

[80/12,5 mg töflur]
Pólývinýl alkóhól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Makrógol 3350
Lesítín (inniheldur soja olíu)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

[160/12,5 mg töflur]
Pólývinýl alkóhól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Makrógol 3350
Lesítín (inniheldur soja olíu)
Rautt járnnoxíð (E172)
Sunset yellow FCF Aluminium lake (E110)

[160/25 mg töflur]
Pólývinýl alkóhól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Makrógol 3350
Lesítín (inniheldur soja olíu)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Enginn þekktur.

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkning: 30 mánuðir.
Glös: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur:
Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Töfluglös:
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC/Al þynnur:

7, 14, 28, 30, 56, 98 og 280 stk.

PE töfluílát:

7, 14, 28, 30, 56, 98 og 280 stk.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

80/12,5 mg: IS/1/08/050/01
160/12,5 mg: IS/1/08/050/02
160/25 mg: IS/1/08/050/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. júní 2008.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. maí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

21. janúar 2022.