

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af valsartani og 12,5 mg af hydrochlorothiazidi.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af valsartani og 12,5 mg af hydrochlorothiazidi.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af valsartani og 25 mg af hydrochlorothiazidi.

Hjálparefni með þekkta verkun:

	80 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur	160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur	160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
laktósi	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

80 mg/12,5 mg: Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, sporöskjulaga og tvíkúptar.  
160 mg/12,5 mg: Filmuhúðuðu töflurnar eru rauðbrúnar, sporöskjulaga og tvíkúptar.  
160 mg/25 mg: Filmuhúðuðu töflurnar eru ljósbrúnar, sporöskjulaga og tvíkúptar.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka samsetning með föstum skammti er ætluð sjúklingum sem ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi hjá með valsartani eða hydrochlorothiazidi einu sér.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Ráðlagður skammtur af öllum styrkleikum Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka er ein filmuhúðuð tafla einu sinni á dag.

Ráðlagt er að skammtur hvors virka efnisins sé stilltur af sérstaklega. Í hverju tilviki fyrir sig skal auka skammt 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 viðeigandi má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á föstu samsetninguna hjá sjúklingum sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi hjá með valsartani eða hydrochlorothiazidi einu sér, að því gefnu að fylgt sé ráðlögðu ferli varðandi skammtaaukningu á hvoru virka efninu fyrir sig.

Meta skal klíníska svörum við Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka eftir að meðferð er hafin og ef ekki næst stjórn á blóðþrýstingi má auka skammtinn með því að auka annað hvort virka innihaldsefnið upp að hámarksskammti valsartans/hydrochlorothiazids, sem er 320 mg/25 mg.

Áhrif á háþrýsting eru að mestu 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.

#### Lyfjagiöf

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka má taka með eða án fæðu og taka á töflurnar inn með vatni.

#### Sérstakir hópar

##### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (gaukulsfúnarhraði (GFR)  $\geq 30$  ml/mín.). Vegna hydrochlorothiazid innihalds má ekki nota Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 30$  ml/mín.) og þvagþurrð (anuria) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta lifrarástarfsemi án gallteppu, á skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg (sjá kafla 4.4). Ekki er þörf á að aðlaga skammt hydrochlorothiazids hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta lifrarástarfsemi. Vegna valsartan innihalds má ekki nota Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi eða með gallskorpulífur eða gallteppu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

##### Börn

Notkun Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka er ekki ráðlögð fyrir börn yngri en 18 ára vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum lyfjum sem eru súlfonamíð afleiður eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Verulega skert lifrarástarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun  $< 30$  ml/mín.), þvagþurrð.
- Óviðráðanleg blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og þvagsýrudreyri (hyperuricaemia) með einkennum.
- Ekki má nota Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Breyting á blóðsöltum í sermi

###### *Valsartan*

Samhliðanotkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta hækkað gildi kalíums (heparin, o.fl.) er ekki ráðlögð. Fylgjast skal með kalíumþéttni eftir því sem tilefni er til.

###### *Hydrochlorothiazid*

Tilkynnt hefur verið um blóðkalíumlækkun við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða, þ.m.t. hydrochlorothiazidi. Tíðar mælingar á kalíumi í sermi eru ráðlagðar.

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

Tíazíð, þ.m.t. hydrochlorothiazid, auka útskilnað magnesíums með þvagi, sem leitt getur til blóðmagnesíumlækkunar. Þvagræsilyf af flokki tíazíða draga úr útskilnaði kalsíums. Það getur leitt til blóðkalsíumhækkunar.

Eins og við á um alla sjúklinga á þvagræsandi meðferð, skal mæla þéttni blóðsalta í sermi með viðeigandi millibili.

##### Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Hjá sjúklingum á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum, þ.m.t. hydrochlorothiazidi, skal fylgjast vel með klínískum merkjum um truflun á vökva- eða blóðsaltajafnvægi.

Hjá sjúklingum með verulegan natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, t.d. þeim sem fá stóran skammt af þvagræsilyfjum, getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með valsartani og hydrochlorothiazidi er hafin. Leiðréttá skal natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál áður en meðferð með samsetningu af valsartani og hydrochlorothiazidi 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 með blóðfyllu), hefur meðferð með ACE-hemlum verið tengd þvagþurrð og/eða vaxandi blóðnituraukningu, og í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun og/eða dauða. Mat á sjúklingum með hjartabilun eða hjartadrep skal alltaf fela í sér mat á nýrnastarfsemi. Notkun valsartan og hydrochlorothiazid samsetningar hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna hjartabilun.

Því er ekki hægt að útiloka að vegna hömlunar á renín-angíótensín-aldósterónkerfið geti notkun valsartans og hydrochlorothiazids einnig tengst skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki á að nota Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka hjá þessum sjúklingum.

##### Nýrnaslagæðarþrengsli

Ekki skal nota Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka til að meðhöndla háþrýsting hjá sjúklingum með þrengsli í nýrnaslagæðum til annars eða beggja nýrna eða hjá sjúklingum með eitt nýra og þrengsli í slagæðinni til þess, þar sem aukning getur orðið á þvagefni í blóði og kreatíníni í sermi hjá þessum sjúklingum.

##### Frumkomið aldósterón heilkenni

Ekki á að meðhöndla sjúklinga með aldósterón heilkenni með Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka, þar sem renín-angíótensín-aldósterónkerfi þeirra er ekki virkt.

##### Ósæðar- og míturlökupþrengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlökupþrengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu (hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM)).

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með kreatínín úthreinsun  $\geq 30$  ml/mín. (sjá kafla 4.2). Ráðlagt er að hafa reglulegt eftirlit með sermisgildum kalíums, kreatíníns og þvagsýru þegar Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af öryggi við notkun Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi án gallteppu skal gæta varúðar við notkun Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka (sjá kafla 4.2 og 5.2). Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða versnandi lifrarsjúkdóm, þar sem smávægilegar breytingar á vökva- og blóðsaltajafnvægi geta valdið lifrardái.

### Saga um ofnæmisbjúg

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisbjúg, þ.m.t. bólgu í barkakýli og raddfærum, sem veldur þrengingu í öndunarvegi og/eða bólgu í andliti, vörum, koki og/eða tungu hjá sjúklingum á meðferð með valsartani; sumir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofnæmisbjúg í tengslum við meðferð með öðrum lyfjum, þ.m.t. ACE-hemlum. Stöðva skal meðferð með Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka tafarlaust hjá sjúklingum sem fá ofnæmisbjúg og ekki skal hefja meðferð með Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka hjá þeim að nýju (sjá kafla 4.8).

### Rauðir úlfar (lúpus)

Tilkynnt hefur verið um að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hydrochlorothiazid, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

### Aðrar efnaskiptatruflanir

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

Tíazíð geta minnkað útskilnað kalsíums með 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.

### Ljósæmi

Tilkynnt hefur verið um tilvik ljósæmisviðbragða við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram á meðan á meðferð stendur er ráðlagt að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfinu, er ráðlagt að svæði sem útsett eru fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

### Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angíótensín II blokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angíótensín II blokkum án tafar og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

### Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angíótensín II blokkum. Ofnæmisviðbrögð við hydrochlorothiazidi eru líklegri hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

### Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka (secondary angle-closure glaucoma)

Súlfónamíð eða súlfónamíð afleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem leiða til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. bráð skerðing á sjónskerpu eða verkur í auga og koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða nokkurra vikna frá því meðferð með lyfinu er hafin. Ómeðhöndluð, bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegrar sjónskerðingar. Aðal meðferðin er að stöðva notkun lyfsins eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að grípa inn í með lækisfræðilegum aðgerðum eða skurðaðgerð ef ekki næst stjórn á augnþrýstingnum. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíði eða penicillíni.

### Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (RAAS)

Sönnunargögn eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II blokka eða aliskirens auki hættu á lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun og minnkaðri nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfið fyrir tilstilli samsettrar meðferðar með ACE-hemlum, angíótensín II blokkum eða aliskireni er því 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 blokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

### Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, 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 hydrochlorothiazidi. Ljósnaemisáhrif hydrochlorothiazids geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid 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<sup>6</sup>. Notkun hydrochlorothiazids 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, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hydrochlorothiazids. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hydrochlorothiazids. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hydrochlorothiazid ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hydrochlorothiazids.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Milliverkanir sem tengjast bæði valsartani og hydrochlorothiazidi

### Samhliðanotkun ekki ráðlögð

#### Lithium

Tilkynnt hefur verið um afturkræfa aukningu á sermispéttni lithiums og eiturverkun við samhliðanotkun ACE-hemla og tíazíða, þ.m.t. hydrochlorothiazids. Vegna skorts á reynslu af samhliðanotkun valsartans og lithiums er þessi samsetning ekki ráðlögð. Ef samsetningin reynist nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vel með gildum lithiums í sermi.

### Samhliðanotkun sem krefst varúðar

#### Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Samsetning valsartans og hydrochlorothiazids getur aukið verkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanethidins, methyldopa, æðavíkkandi lyfja, ACE-hemla, beta-blokka, kalsíumgangaloka og renínhemla með beina verkun).

#### Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalin, adrenalin)

Áhrif blóðþrýstingshækkandi amína geta minnkað. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki þekkt og ekki nægjanlegt til að útiloka notkun þeirra.

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

Bólguþeyðandi gigtarlyf (NSAID) geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum bæði angíótensín II blokka og hydrochlorothiazids þegar þau eru gefin samhliða. Enn fremur getur samhliðanotkun Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka og bólguþeyðandi gigtarlyfja leitt til versnandi nýrnastarfsemi og aukinnar sermispéttni kalíums. Því er ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi í upphafi meðferðar og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.

### Milliverkanir sem tengjast valsartani

#### Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfið

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

### Samhliðanotkun ekki ráðlögð

#### Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og önnur efni sem geta aukið gildi kalíums

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

#### Flutningsprótein

Niðurstöður *in vitro* rannsókna gefa til kynna að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1/OATP1B3 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifur. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Samhliðagjöf hemla á upptökuflutningspróteinið (t.d. rifampin, ciclosporin) eða útflæðisflutningspróteinið (t.d. ritonavir) 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 hafa engar klínískt mikilvægar milliverkanir komið fram með valsartani og einhverju eftirfarandi lyfja: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin og glibenclamid. Digoxin og indometacin geta milliverkað við hydrochlorothiazidhluta Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka (sjá milliverkanir sem tengjast hydrochlorothiazidi).

### Milliverkanir sem tengjast hydrochlorothiazidi

#### Samhliðanotkun sem krefst varúðar

#### *Lyf sem hafa áhrif á gildi kalíums í sermi*

Kalíumlækkandi áhrif hydrochlorothiazids geta aukist við samhliðanotkun kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, stýrihormóns nýrnahettubarkar (ACTH), amphotericins, carbenoxolons, penicillins G, salicylsýru og afleiða. Ef ávísa á þessum lyfjum ásamt samsetningu hydrochlorothiazids og valsartans er ráðlagt að fylgst sé með gildi kalíums í plasma (sjá kafla 4.4).

#### *Lyf sem geta valdið „torsades de pointes“*

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun, skal gæta varúðar þegar hydrochlorothiazid er gefið ásamt 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 gildi natríums í sermi*

Blóðnatríumlækkandi áhrif þvagræsilyfja geta aukist við samhliðagjöf lyfja eins og þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtíma gjöf þessara lyfja.

#### *Digitalisglýkósíðar*

Kalíum- eða magnesíumlækkun í blóði af völdum tíazíða getur komið fram sem aukaverkun og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis (sjá kafla 4.4).

#### *Kalsíumsölt og D-vítamín*

Gjöf tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hydrochlorothiazids, ásamt D-vítamíni eða kalsíumsöltum getur valdið frekari aukningu á gildi kalsíums í sermi. Samhliðanotkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða og kalsíumsalta getur valdið blóðkalsíumhækkun hjá sjúklingum sem útsettir eru fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnarpíplum.

#### *Lyf við sykursýki (til inntöku og insulin)*

Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt sykursýkislyfsins. Gæta skal varúðar við notkun metformins vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hydrochlorothiazids.

#### *Beta-blokkar og diazoxid*

Samhliðanotkun tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hydrochlorothiazids, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Tíazíð þvagræsilyf, þ.m.t. hydrochlorothiazid, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxids.

#### *Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)*

Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt lyfja við þvagsýrumigu, þar sem hydrochlorothiazid getur hækkað gildi þvagsýru í sermi. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammt probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliðagjöf tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hydrochlorothiazids, getur aukið tíðni ofnæmisviðbragða við allopurinoli.

#### *Andkólnvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar í meltingarvegi*

Andkólnvirk lyf (t.d. atropin, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minnkunar á magahreyfingum og hægari magatæmingar. Aftur á móti er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, s.s. cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.

#### *Amantadin*

Tíazíð, þ.m.t. hydrochlorothiazid, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.

#### *Jónaskiptaresín*

Colestyramin og colestipol draga úr frásogi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hydrochlorothiazids. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazíð þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hydrochlorothiazids og resína er þannig fyrir komið að hydrochlorothiazid sé gefið a.m.k. 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.

#### *Frumuskemmandi lyf*

Tíazíð, þ.m.t. hydrochlorothiazid, geta minnkað útskilnað frumuskemmandi lyfja (t.d. cyclophosamids, methotrexats) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

#### *Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun* (t.d. tubocurarin)

Tíazíð, þ.m.t. hydrochlorothiazid, auka virkni vöðvaslakandi lyfja eins og curare afleiða.

#### *Ciclosporin*

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

#### *Áfengi, barbitúröt og sterk verkjalyf*

Samhliðagjöf þvagræsilyfja af flokki tíazíða og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenvirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið hættu á réttstöðulágþrýstingi.

#### *Methyl dopa*

Tilkynnt hefur verið um einstaka tilvik blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með methyl dopa og hydrochlorothiazidi.

#### *Skuggaefni sem innihalda jöð*

Þegar um er að ræða vökvaskort af völdum þvagræsimeðferðar er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóran skammt af skuggaefni sem inniheldur jöð. Leiðréttu skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

#### Valsartan

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

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE-hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki sýnt ákveðna niðurstöðu, þó er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angíótensín II blokka, getur samsvarandi áhætta verið til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Ef þungun er fyrirhuguð á að skipta yfir í aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angíótensín II blokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angíótensín II ablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Vitað er að útsetning fyrir angíótensín II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu veldur fósturskemmdum (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnspurrð, seinkuð beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkun á nýburann (nýrnabilun, lágþrýstingur, kalíumhækkun í blóði) (sjá einnig kafla 5.3). Hafi þunguð kona notað angíótensín II blokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er ómskoðun ráðlögð til að athuga nýrnastarfsemi og höfuðkúpu. Fylgjast þarf náið með lágþrýstingi hjá nýburum mæðra sem notað hafa angíótensín II blokka (sjá einnig kafla 4.3 og 4.4).

#### *Hydrochlorothiazid*

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hydrochlorothiazidi á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hydrochlorothiazid fer yfir fylgju. Byggt á lyfjafræðilegum verkunarhætti hydrochlorothiazids getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.



### Brjóstagjöf

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun valsartans samhliða brjóstagjöf. Hydrochlorothiazid skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Því er notkun Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf. Æskilegra er að nota aðrar meðferðir sem betur hefur verið staðfest að óhætt sé að nota samhliða brjóstagjöf, 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 samsetningar valsartans-hydrochlorothiazids á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur farartækja og notkun véla skal haft í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta.

## 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og niðurstöður úr rannsóknum sem komu oftast fyrir með valsartani ásamt hydrochlorothiazidi en með lyfleysu og aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærakerfum. Aukaverkanir sem þekktar eru fyrir hvort virka innihaldsefnið fyrir sig, en hafa ekki sést í klínískum rannsóknum, geta komið fyrir á meðan á meðferð með valsartan/hydrochlorothiazidi stendur.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu eru taldar upp fyrst, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Tíðni aukaverkana af völdum valsartans/hydrochlorothiazids

### **Efnaskipti og næring**

Sjaldgæfar Vessapurrð

### **Taugakerfi**

Koma örsjaldan fyrir Sundl

Sjaldgæfar Náladofi

Tíðni ekki þekkt Yfirlið

### **Augu**

Sjaldgæfar Þokusjón

### **Eyru og vöfundarhús**

Sjaldgæfar Eyrnasuð

### **Æðar**

Sjaldgæfar Lágþrýstingur

### **Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti**

Sjaldgæfar Hósti

Tíðni ekki þekkt Lungnabjúgur, sem ekki er af völdum hjartabilunar

### **Meltingarfæri**

Koma örsjaldan fyrir Niðurgangur

### **Stoðkerfi og stoðvefur**

Sjaldgæfar Vöðvaverkir

Koma örsjaldan fyrir Liðverkir

### **Nýru og þvagsfæri**

Tíðni ekki þekkt Skert nýrnastarfsemi

### **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað**

Sjaldgæfar Þreyta

### **Rannsóknaniðurstöður**

Tíðni ekki þekkt Aukning á þvagsýru í sermi, aukningi á bilirubini og kreatíníni í sermi, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, aukið þvagefni í blóði, daufkýrningafæð

### Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aukaverkanir sem áður hefur verið tilkynnt um fyrir annað virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um samsetningu valsartans og hydrochlorothiazids, 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 Minnkun blóðrauða, 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 vöndarhús**

Sjaldgæfar Svimi

#### **Æðar**

Tíðni ekki þekkt Æðabólga

#### **Meltingarfæri**

Sjaldgæfar Kviðverkur

#### **Lifur og gall**

Tíðni ekki þekkt Hækkun á lifrargildum

#### **Húð og undirhúð**

Tíðni ekki þekkt Ofnæmisbjúgur, útbrot, kláði

#### **Nýru og þvagsfæri**

Tíðni ekki þekkt Nýrnabilun

### Tafla 3. Tíðni aukaverkana af völdum hydrochlorothiazids

Hydrochlorothiazid hefur verið mikið notað í mörg ár, oft í stærri skömmtum en eru í Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka. Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir hjá sjúklingum á meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða einum og sér, þ.m.t. hydrochlorothiazidi:

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

Tíðni ekki þekkt Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukurabbamein)<sup>1</sup>

#### **Blóð og eitlar**

Mjög sjaldgæfar Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura

Koma örsjaldan fyrir Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðlýsublóðleysi, beinmergsbrestur

Tíðni ekki þekkt Vanmyndunarblóðleysi

#### **Ónæmiskerfi**

Koma örsjaldan fyrir Ofnæmisviðbrögð

#### **Efnaskipti og næring**

Mjög algengar Blóðkalíumlækkun, blóðfituhækkun (aðallega við stærri skammta)

Algengar Blóðnatríumlækkun, blóðmagnésíumlækkun, þvagsýrudreyri

Mjög sjaldgæfar Blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, sykurmiga og versnun sykurefnaskipta

Koma örsjaldan fyrir Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar (hypochloreaemic alkalosis)

#### **Geðræn vandamál**

Mjög sjaldgæfar Þunglyndi, svefntruflanir

#### **Taugakerfi**

Mjög sjaldgæfar Höfuðverkur, sundl, náladofi

#### **Augu**

Mjög sjaldgæfar Sjónskerðing

Tíðni ekki þekkt Bráð þrönghornsgláka, vökvasöfnun í æðu

#### **Hjarta**

Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttaróregla
<b>Æðar</b>	
Algengar	Stöðubundinn lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Öndunarerfiðleikar, þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur, brátt andnaðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Lystarleysi, væg ógleði og uppköst
Mjög sjaldgæfar	Hægðatregða, meltingaróþægindi, niðurgangur
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Mjög sjaldgæfar	Gallteppa í lifur eða gula
<b>Nýru og þvafæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi, bráð nýrnabilun
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Ofsakláði og önnur útbrot
Mjög sjaldgæfar	Ljósnaeming
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga með drepi og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis), viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð
Tíðni ekki þekkt	Regnbogaroði
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Tíðni ekki þekkt	Sótthiti, máttleysi
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvakrampar
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	Getuleysi

<sup>1</sup> Byggt á fyrirbyggjandi 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Ofskömmun valsartans getur leitt til mikils lágþrýstings, sem getur haft í för með sér skerta meðvitund, blóðrásarbilun og/eða lost. Til viðbótar gætu eftirtalin teikn og einkenni komið fram vegna ofskömmunar með hydrochlorothiazidi: ógleði, svefnhöfgi, minnkað blóðrúmmál og röskun á blóðsaltajafnvægi ásamt takttruflun og vöðvakrömpum.

### Meðferð

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

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal leggja sjúkling á bakið (supine position) og veita bráða 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 hydrochlorothiazid með skilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: angíótensín II blokkar í blöndum, valsartan með þvagræsilyfjum,  
ATC flokkur: C09D A03

#### Valsartan/hydrochlorothiazid

Í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við virkt lyf hjá sjúklingum sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með 12,5 mg af hydrochlorothiazidi, sást marktækt meiri lækkun á meðalgildum slagbils-/þanbilsblóðþrýstings með samsetningu 80/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (14,9/11,3 mmHg) en með 12,5 mg af hydrochlorothiazidi (5,2/2,9 mmHg) og 25 mg af hydrochlorothiazidi (6,8/5,7 mmHg). Auk þess svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsblóðþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um  $\geq 10$  mmHg) meðferð með 80/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (60%) samanborið við 12,5 mg af hydrochlorothiazidi (25%) og 25 mg af hydrochlorothiazidi (27%).

Í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við virkt lyf hjá sjúklingum sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með 80 mg af valsartani, sást marktækt meiri lækkun á meðalgildum slagbils-/þanbilsblóðþrýstings með samsetningu 80/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (9,8/8,2 mmHg) en með 80 mg af valsartani (3,9/5,1 mmHg) og 160 mg af valsartani (6,5/6,2 mmHg). Auk þess svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsblóðþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um  $\geq 10$  mmHg) meðferð með 80/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (51%) samanborið við 80 mg af valsartani (36%) og 160 mg af valsartani (37%).

Í tvíblindri, slembiraðaðri þáttatilraun (factorial design trial) með samanburði við lyfleysu, þar sem ýmsar skammtasamsetningar af valsartani/hydrochlorothiazidi voru bornar saman við innihaldsefnið hvort fyrir sig, sást marktækt meiri lækkun á meðalgildum slagbils-/þanbilsblóðþrýstings með samsetningu 80/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (16,5/11,8 mmHg) en með lyfleysu (1,9/4,1 mmHg) og bæði 12,5 mg af hydrochlorothiazidi (7,3/7,2 mmHg) og 80 mg af valsartani (8,8/8,6 mmHg). Auk þess svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um  $\geq 10$  mmHg) meðferð með 80/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (64%) samanborið við lyfleysu (29%) og hydrochlorothiazid (41%).

Í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við virkt lyf hjá sjúklingum sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með 12,5 mg af hydrochlorothiazidi, sást marktækt meiri lækkun á meðalgildum slagbils-/þanbilsblóðþrýstingi með samsetningu 160/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (12,4/7,5 mmHg) en með 25 mg af hydrochlorothiazidi (5,6/2,1 mmHg). Auk þess svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (blóðþrýstingur <140/90 mmHg eða lækkun slagbilsþrýstings um  $\geq 20$  mmHg eða lækkun þanbilsþrýstings um  $\geq 10$  mmHg) meðferð með 160/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (50%) samanborið við 25 mg af hydrochlorothiazidi (25%).

Í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við virkt lyf hjá sjúklingum sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi hjá með 160 mg af valsartani, sást marktækt meiri lækkun á meðalgildum slagbils-/þanbilsblóðþrýstings með bæði samsetningu 160/25 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (14,6/11,9 mmHg) og 160/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (12,4/10,4 mmHg) samanborið við 160 mg af valsartani (8,7/8,8 mmHg). Munurinn á lækkun blóðþrýstings með 160/25 mg skammti og 160/12,5 mg skammti var einnig tölfræðilega marktækur. Auk þess svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um  $\geq 10$  mmHg) meðferð með 160/25 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (68%) og 160/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (62%) samanborið við 160 mg af valsartani (49%).

Í tvíblindri, slembiraðaðri þáttatilraun (factorial design trial) með samanburði við lyfleysu, þar sem ýmsar skammtasamsetningar af valsartani/hydrochlorothiazidi voru bornar saman við innihaldsefnið hvort fyrir sig, sást marktækt meiri lækkun á meðalgildum slagbils-/þanbilsblóðþrýstings samsetningu 160/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (22,5/15,3 mmHg) samanborið við lyfleysu (1,9/4,1 mmHg) og viðkomandi einlyfjameðferð, þ.e. 12,5 mg af hydrochlorothiazidi (7,3/7,2 mmHg), 25 mg af hydrochlorothiazidi (12,7/9,3 mmHg) og 160 mg af valsartani (12,1/9,4 mmHg). Auk þess svaraði marktækt hærra hlutfall

sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um  $\geq 10$  mmHg) meðferð með 160/25 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (81%) og 160/12,5 mg af valsartani/hydrochlorothiazidi (76%) samanborið við lyfleysu (29%) og viðkomandi einlyfjameðferð, þ.e. 12,5 mg af hydrochlorothiazidi (41%), 25 mg af hydrochlorothiazidi (54%) og 160 mg af valsartani (59%).

Skammtaháð lækkun á kalíumi í sermi kom fyrir í klínískum samanburðarrannsóknnum með valsartani + hydrochlorothiazidi. Lækkun kalíums í sermi kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af hydrochlorothiazidi en hjá þeim sem fengu 12,5 mg af hydrochlorothiazidi. Í klínískum samanburðarrannsóknnum á valsartani/hydrochlorothiazidi drógu kalíumsparandi áhrif valsartans úr kalíumlækkandi áhrifum hydrochlorothiazids.

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

### Valsartan

Valsartan er öflugur og sértækur angíótensín II (Ang II) blokki, sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT<sub>1</sub> undirgerð viðtaka en þekkt áhrif angíótensín II verða fyrir tilstilli hans. Vera má að hækkun plasmagildi Ang II, eftir blokkun á AT<sub>1</sub> viðtakanum með valsartani, geti örvað óblokkaðan AT<sub>2</sub> viðtaka, sem virðist veða upp á móti áhrifum AT<sub>1</sub> viðtakans. Valsartan hefur engin „að hluta til örvandi“ (partial agonist) áhrif á AT<sub>1</sub> viðtaka og hefur mikið meiri (um 20.000-falda) sækni í AT<sub>1</sub> viðtaka en í AT<sub>2</sub> viðtaka. Ekki er vitað til þess að valsartan bindist við né hamli aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem vitað er að eru mikilvæg fyrir stjórnun á hjarta- og æðakerfinu.

Valsartan hamlar ekki ACE, einnig þekkt sem kínasi II, sem breytir Ang I í Ang II og brýtur niður bradykínín. Ólíklegt er að angíótensín II blokkar tengist hósta, þar sem engin áhrif eru á ACE og engin virknisaukning á bradykíníni eða substance P. Í klínískum rannsóknnum, 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%). Í klínískri rannsókn, hjá sjúklingum sem höfðu sögu um þurran hósta á meðan á meðferð með ACE-hemli stóð, fengu 19,5% af þeim sem fengu valsartan og 19,0% af þeim sem fengu þvagræsilyf af flokki tíazíða hósta, samanborið við 68,5% þeirra sem fengu meðferð með ACE-hemli ( $P < 0,05$ ).

Hjá sjúklingum með háþrýsting veldur gjöf valsartans 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 gefinn til inntöku og blóðþrýstingslækkun nær hámarki innan 4–6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta eru blóðþrýstingslækkandi áhrifin að mestu komin fram innan 2–4 vikna og eru viðvarandi á meðan á langtíma meðferð stendur. Þegar gefið ásamt hydrochlorothiazidi fæst marktæk viðbótarlækkun blóðþrýstings.

Snöggleg stöðvun meðferðar með valsartani hefur ekki verið tengd endurkomu háþrýstings (rebound hypertension) eða öðrum klínískum aukaverkunum.

Valsartan hefur reynst minnka útskilnað albúmíns í þvag hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2 og albúmínörmigu (microalbuminuria). Í MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) rannsókninni var metið hversu mikið útskilnaður albúmíns í þvag minnkaði við notkun valsartans (80–160 mg/einu sinni á dag) samanborið við amlodipin (5–10 mg/einu sinni á dag) hjá 332 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (meðalaldur: 58 ár; 265 karlar) með albúmínörmigu (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{mín.}$ ; amlodipin: 55,4  $\mu\text{g}/\text{mín.}$ ), eðlilegan eða of háan blóðþrýsting og nýrnastarfsemi í jafnvægi (kreatínín í blóði <120  $\mu\text{mól/l}$ ). Eftir 24 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvag minnkað ( $p < 0,001$ ) um 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{mín.}$ ; 95% CI: -40,4 til -19,1) við notkun valsartans og um u.þ.b. 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{mín.}$ ; 95% CI: -5,6 til 14,9) við notkun amlodipins, þrátt fyrir að hlutfall blóðþrýstingslækkunar hafi verið svipað hjá báðum hópunum.

Í DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) rannsókninni var skoðað enn frekar hversu vel valsartan gagnaðist til að minnka útskilnað albúmíns í þvag hjá 391 háþrýstingssjúklingi (blóðþr. = 150/88 mmHg) með sykursýki af tegund 2, albúmínmigu (meðaltal = 102  $\mu\text{g}/\text{mín.}$ ; 20–700  $\mu\text{g}/\text{mín.}$ ) og nýrnastarfsemi í jafnvægi (meðalþéttni kreatíníns í sermi = 80  $\mu\text{mól/l}$ ).

Sjúklingum var slembiraðað til að fá einn af þremur skömmtum af valsartani (160, 320 og 640 mg/einu sinni á dag) og voru meðhöndlaðir í 30 vikur. Tilgangur rannsóknarinnar var að ákvarða ákjósanlegasta skammt af valsartani til að draga úr útskilnaði albúmíns í þvag hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Eftir 30 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvag minnkað marktækt um 36% frá upphafsgildi hjá þeim sem fengu 160 mg af valsartani (95% CI: 22 til 47%), og um 44% hjá þeim sem fengu 320 mg af valsartani (95% CI: 31 til 54%). Niðurstaðan var sú að 160-320 mg af valsartani draga úr útskilnaði albúmíns í þvag, í klínískt marktækum mæli, hjá háþrýstingssjúklingum með sykursýki af tegund 2.

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 blokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt sönnun um skemmdir í marklíffæri. 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 og dánartíðni, á meðan aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi sást samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II blokka.

Því skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II blokka 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 blokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvor tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og slag var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og aukaverkanir ásamt þeim alvarlegu aukaverkunum sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

### Hydrochlorothiazid

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíazíða er fyrst og fremst í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækni viðtaki í nýraberki er helsti bindistaður m.t.t. verkunar þvagræsilyfja af flokki tíazíða og hömlun á flutningi NaCl (natríumklóríð) í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíazíða er hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl<sup>-</sup> 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 þvagræsingum sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíumi í sermi. Renín-aldósteróntengingunni er miðlað fyrir tilstilli angíótensíns II, þannig að með samhliðagjöf valsartans verður minnkun á kalíumi í sermi minni en þegar hydrochlorothiazid 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 viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids ( $\geq 50.000$  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 viðmiðunarþýði, 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/hydrochlorothiazid

Altækt aðgengi hydrochlorothiazids minnkar um u.þ.b. 30% þegar það er gefið samtímis valsartani. Lyfjahvörf valsartans verða ekki fyrir miklum áhrifum við samtímisgjöf hydrochlorothiazids. Þessi milliverkun sem sést hefur, hefur engin áhrif á samsetta meðferð með valsartani og hydrochlorothiazidi, þar sem 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 (mælt sem AUC) 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 plasmáþéttni valsartan þó orðin svipuð hjá hópi sem fær fæðu og hópi sem fastar. Þessi minnkun á AUC tengist samt sem áður ekki klínískt marktækt minni meðferðarverkun og því má gefa valsartan bæði með eða án matar.

#### *Dreifing*

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

#### *Umbrot*

Valsartan er ekki mikið umbrotið, þar sem aðeins u.þ.b. 20% af skammti er endurheimtur á formi umbrotsefna. Hýdroxý umbrotsefni hefur greinst í plasma í lítilli þéttni (minna en 10% af AUC valsartans). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

#### *Brotthvarf*

Lyfjahvörf valsartans gerast í fjölveldisfalli (multiexponential decay kinetics) ( $t_{1/2\alpha} < 1$  klst. og  $t_{1/2\beta}$  um 9 klst.). Valsartan er aðallega skilið út með hæðum (um 83% af skammti) og með þvagi (um 13% af skammti) og þá að mestu sem óbreytt lyf. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma u.þ.b. 2 l/klst. og úthreinsun um nýru 0,62 l/klst. (um 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er 6 klst.

### Hydrochlorothiazid

#### *Frásog*

Frásog hydrochlorothiazids eftir inntöku er hratt ( $t_{max}$  um 2 klst.). Aukningin á meðalgildi AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammt á meðferðarbilinu.

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

#### *Dreifing*

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

Hydrochlorothiazid í blóðrás er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúmíni í sermi.

Hydrochlorothiazid safnast einnig upp í rauðum blóðfrumum í u.þ.b. 3-földu gildi sem er í plasma.

#### *Brotthvarf*

Hydrochlorothiazid er aðallega skilið út á óbreyttu formi. Meðalhelmingunartími brotthvarfs hydrochlorothiazids úr plasma er 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting verður á lyfjahvörfum hydrochlorothiazids eftir endurtekna skammta, og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast er skilinn út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

## Sérstakir hópar

### *Aldraðir*

Hjá sumum öldruðum einstaklingum sást heldur meiri altæk útsetning fyrir valsartani samanborið við hjá ungum einstaklingum, en ekki hefur verið verið sýnt fram á að þetta hafi klínísku þýðingu. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að altæk úthreinsun hydrochlorothiazids sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við hjá ungum heilbrigðum sjálfboðaliðum.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Við ráðlagðan skammt af fastrí samsetningu valsartans/hydrochlorothiazids er ekki þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með gækulsíunarhraða (GFR) 30-70 ml/mín.

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun fastrar samsetningar af valsartani/hydrochlorothiazidi hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín.) og sjúklingum í skilun. Valsartan er mikið bundið plasmapróteinum og ekki er hægt að fjarlægja það með skilun en hins vegar er hægt að fjarlægja hydrochlorothiazid með skilun.

Þegar um skerta nýrnastarfsemi er að ræða, verður hækkun á meðalgildum hámarksþétni í plasma og AUC fyrir hydrochlorothiazid og hraði útskilnaðar með þvagi er minnkaður. Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi hefur sést 3-föld aukning á AUC fyrir hydrochlorothiazid. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur sést 8-föld aukning á AUC. Ekki má nota hydrochlorothiazid hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

### *Skert lifrastarfsemi*

Í lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum með vægt (n=6) til miðlungi mikið (n=5) skerta lifrastarfsemi jókst útsetning fyrir valsartani u.þ.b. 2-falt, samanborið við hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun valsartans hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Lifrarsjúkdómar hafa ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf hydrochlorothiazids.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Hugsanleg eiturverkun valsartan/hydrochlorothiazid samsetningar til inntöku var rannsökuð hjá rottum og silkiöpum í allt að 6 mánuði. Niðurstöður sýndu ekki ástæðu til að hætta notkun meðferðarskammta hjá mönnum.

Breytingarnar sem samsetningin olli í rannsóknum á langvinnri eiturverkun eru mjög líklega af völdum valsartanhlutans. Nýrun voru marklíffæri eiturverkunarinnar og voru áhrifin meiri hjá silkiöpum en rottum. Samsetningin olli nýrnaskemmdum (nýrnakvilla með lútsækni í nýrnapiplum (tubular basophilia)), aukningu á þvagefni og kreatíníni í plasma og kalíum í sermi, aukningu á þvagsmagni og blóðsöltum í þvagi eftir 30 mg/kg/dag af valsartani + 9 mg/kg/dag af hydrochlorothiazidi hjá rottum og 10 + 3 mg/kg/dag hjá silkiöpum), líklega vegna breytinga á blóðflæði í nýrum. Þessir skammtar hjá rottum samsvara 0,9-földum hámarksskammti af valsartani sem ráðlagður er hjá mönnum og 3,5-földum hámarksskammti af hydrochlorothiazidi sem ráðlagður er hjá mönnum, miðað við mg/m<sup>2</sup>. Þessir skammtar hjá silkiöpum samsvara 0,3-földum hámarksskammti af valsartani sem ráðlagður er hjá mönnum og 1,2-földum hámarksskammti af hydrochlorothiazidi sem ráðlagður er hjá mönnum, miðað við mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar miðast við inntöku 320 mg af valsartani á dag í samsetningu með 25 mg af hydrochlorothiazidi og 60 kg sjúkling).



Stórir skammtar af valsartan/hydrochlorothiazid samsetningu ollu lækkun á gildum rauðra blóðfrumna (fjölda rauðra blóðfrumna, blóðrauða, blóðkornaskila, eftir 100 + 31 mg/kg/dag hjá rottum og 30 + 9 mg/kg/dag hjá silkiöpum). Þessir skammtar hjá rottum samsvara 3,0-földum hámarksskammti af valsartani sem ráðlagður er hjá mönnum og 12-földum hámarksskammti af hydrochlorothiazidi sem ráðlagður er hjá mönnum, miðað við mg/m<sup>2</sup>. Þessir skammtar hjá silkiöpum samsvara 0,9-földum hámarksskammti af valsartani sem ráðlagður er hjá mönnum og 3,5-földum hámarksskammti af hydrochlorothiazidi sem ráðlagður er hjá mönnum, miðað við mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar miðast við inntöku 320 mg af valsartani á dag í samsetningu með 25 mg af hydrochlorothiazidi og 60 kg sjúkling).

Hjá silkiöpum sáust skemmdir á magaslímhúð (eftir 30 + 9 mg/kg/dag). Samsetningin leiddi einnig til vefjauka í aðfarandi slagæðlingum nýrna (eftir 600 + 188 mg/kg/dag hjá rottum og eftir 30 + 9 mg/kg/dag hjá silkiöpum). Þessir skammtar hjá silkiöpum samsvara 0,9-földum hámarksskammti af valsartani sem ráðlagður er hjá mönnum og 3,5-földum hámarksskammti af hydrochlorothiazidi sem ráðlagður er hjá mönnum, miðað við mg/m<sup>2</sup>. Þessir skammtar hjá rottum samsvara 18-földum hámarksskammti af valsartani og 73-földum hámarksskammti af hydrochlorothiazidi sem ráðlagðir eru hjá mönnum, miðað við mg/m<sup>2</sup>. (Útreikningar miðast við inntöku 320 mg af valsartani á dag í samsetningu með 25 mg af hydrochlorothiazidi og 60 kg sjúkling).

Framangreindar breytingar eru taldar stafa af lyfjafraðilegri verkun stórra skammta af valsartani (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 meðferðarskammta valsartans hjá mönnum.

Samsetning valsartans og hydrochlorothiazids var ekki rannsökuð m.t.t. stökkbreytinga, litningarofs eða krabbameinsvaldandi áhrifa, þar sem ekkert bendir til milliverkana milli þessara tveggja efna. Þessar rannsóknir voru hins vegar gerðar á valsartani og hydrochlorothiazidi hvoru fyrir sig og ekkert kom fram sem benti til stökkbreytinga, litningarofs eða krabbameinsvaldandi áhrifa af völdum valsartans eða stökkbreytinga eða litningarofs af völdum hydrochlorothiazids. Tilkynnt hefur verið um að vísbendingar varðandi hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif hydrochlorothiazids úr sumum rannsóknarlíkönum hafi ekki verið afgerandi.

Hjá rottum reyndust skammtar sem ollu eiturvekun á móðurdýr (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og á 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/m<sup>2</sup> (útreikningar miðast við inntöku 320 mg á dag og 60 kg sjúkling). Svipaðar niðurstöður sáust við notkun valsartans/hydrochlorothiazids hjá rottum og kanínum. Í rannsóknum á fósturvísis-fósturþroska (Hluti II) með valsartani/hydrochlorothiazidi hjá rottum og kanínum var ekkert sem benti til vansköpunar. Hins vegar sást eiturvekun á fóstur í tengslum við eiturvekun á móðurdýr.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi (E460)

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat (E470b)

Natríumkroskarmellósi

Póvídón K-25

Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð:

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 4000

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172) - einungis í 80 mg/12,5 mg og 160 mg/25 mg filmuhúðuðum töflum

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

5 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg og 160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur*

Þynnur (PVC/PE/PVDC-þynna, álþynna): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1, 280x1 filmuhúðuð tafla, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Svíþjóð

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

80/12,5 mg: IS/1/18/081/01

160/12,5 mg: IS/1/18/081/02

160/25 mg: IS/1/18/081/03

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2018.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. febrúar 2024.