

## 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. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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: 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):

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.

#### Lyfjagiöf

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

#### Sérstakir hópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með vægt til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín-úthreinsun  $\geq 30$  ml/mín.). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Valpress Comp handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skerta lifrarstarfsemi án gallteppu ætti skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg (sjá kafla 4.4). Ekki ætti að nota Valpress Comp handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta handa öldruðum sjúklingum.

##### *Börn og unglingar yngri en 18 ára*

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

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir valsartani, hýdróklórtíazíði, öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður, soja olíu, jarðnetu olíu eða einhverjum af hjálparefnum.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns  $< 30$  ml/mín.), þvagþurrð (anuria).
- Verulegur kalíum- eða natríumskortur, kalsíumhækkun í blóði og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi (hyperuricaemia) með einkennum.

### **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 kalíumþéttni 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 (hypochloreaemic 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. Notkun á valsartan/hýdróklórtíazíði 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 valsartan/hýdróklórtíazíðs 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 aldósterónheilkenni með Valpress Comp þar sem renín-angíótensín-aldósterónkerfi þeirra er ekki virkt.

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

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

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  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)..

### 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, þriglýseríða 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.

### Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð 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.

### Galaktósaóþol, laktasaskortur, glúkósa-galaktósa vanfrásog

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

### Lesitín

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

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 lítíums í sermi og eiturverkunum, við samhliða notkun ACE hemla og tíazíða. Engin reynsla er af samhliða notkun valsartans og lítíums.

Því er ráðlagt að fylgjast með þéttni lítíums í sermi ef það er notað samhliða.

#### Samhliða meðferð sem krefst varúðar

##### Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:

Valpress Comp getur aukið áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. ACE-hemlar, beta blokkar, kalsíumgangalokar).

*Blóðþrýstingshækkandi amín* (t.d. noradrenalín, adrenalín)

Áhrif blóðþrýstingshækkandi amína geta minnkað en ekki svo mikið að það komi í veg fyrir notkun þeirra.

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

Við samhliða notkun geta bólguþeyðandi gigtarlyf (NSAID) dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum bæði angiótensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs. Þá getur samhliða notkun valsartan/hýdróklórtíazíðs og bólguþeyðandi 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

*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.

*Engar milliverkanir*

Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani hefur engra milliverkana sem máli skipta í klínísku tilliti orðið vart milli valsartans og einhvers eftirfarandi lyfja: címetidín, warfarín, fúrósemíð, digoxín, atenólól, indómetacín, hýdróklórtíazíð, amlódípín, 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 tengjast kalíumtapi og blóðkalíumlækkun* (t.d. kalíumlosandi þvagræsilyf, barksterar, hægðalyf, ACTH, amfóterícín, karbenoxólón, G-penicillín, salicylsýra og afleiður).

Ef ávísa á þessum lyfjum með hýdróklórtíazíð-valsartan samsetningu, er ráðlegt að fylgjast með kalíumgildum í plasma. Þessi lyf geta aukið áhrif hýdróklórtíazíðs á þéttni kalíums í sermi (sjá kafla 4.4).

*Lyf sem geta valdið „torsades de pointes“*

- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrókínidín, dísópyramíð).
- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amíódarón, sótalól, defótílíð, íbútílíð).
- Sum lyf við geðrofi (t.d. tíórídazín, klórprómazín, levómepromazín, tríflúóperazín, cýamemazín, súlpíríð, súltópríð, amísúlpíríð, tíapríð, pímozíð, halóperídól, dróperídól).
- Önnur lyf (t.d. beprídíl, císapríð, dífemaníl, erytrómýcín í æð, halófantrín, ketanserín, mízólastín, pentamídín, sparfloxacín, terfenadín, vínkamín í æð)

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun, skal nota hýdróklórtíazíð með varúð þegar það er notað með lyfjum sem geta valdið „torsades de pointes“.

*Digitalisglýkósíðar*

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

*Kalsíumsölt og D-vítamín*

Gjöf tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, samhliða D-vítamíni eða kalsíumsöltum getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi.

*Lyf við sykursýki* (til inntöku og insúlín)

Meðferð með tíazíðum getur haft áhrif á sykurlól. 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.

#### *Andkólnvirk lyf (t.d. atrópín, bíperíden)*

Andkólnvirk lyf geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíazíðgerð, vegna minnkunar á magahreyfingum og hægari magatæmingu.

#### *Amantadín*

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

#### *Kólestryramín og kólestípól resín*

Anjónuskiptiresín draga úr frásogi tíazíð þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs. .

#### *Frumueyðandi lyf\_ (t.d. cýklófosfamíð, metótrexat)*

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

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

Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, auka virkni kúrareafleiðna.

#### *Ciclosporin*

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

#### *Áfengi, svæfingalyf og róandi lyf*

Getur aukið hættuna á réttstöðuþrýstingsfalli.

#### *Metýldópa*

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

#### *Carbamazepin*

Hjá sjúklingum sem fá hýdróklórtíazíð samhliða carbamazepini getur orðið blóðnatríumlækkun. Því skal greina þessum sjúklingum frá hugsanlegri blóðnatríumlækkun og hafa eftirlit með þeim m.t.t. þess.

#### *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 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 lítillega 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, skert 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.

#### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans við brjóstgjöf. 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  $< 1/10$ ); 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 fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Tíðni aukaverkana af völdum valsartans/hýdróklórtíazíðs

<b>Efnaskipti og næring</b>	
Sjaldgæfar	Ofþornun
<b>Taugakerfi</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Sundl
Sjaldgæfar	Dofi/náladofi
Tíðni ekki þekkt	Yfirlíð
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Þokusjón
<b>Eyru og völungarhús</b>	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Sjaldgæfar	Hósti
Tíðni ekki þekkt	Lungnabjúgur sem ekki er af völdum hjartabilunar
<b>Meltingarfæri</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Niðurgangur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Sjaldgæfar	Vöðvaverkir
Koma örsjaldan fyrir	Liðverkir
<b>Nýru og þvagsfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Skert nýrnastarfsemi
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Sjaldgæfar	Preyta
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
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

<b>Blóð og eitlar</b>	
Tíðni ekki þekkt	Minnkað hemóglóbín, minnkuð blóðkornaskil, blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Tíðni ekki þekkt	Önnur ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. sermissótt
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Tíðni ekki þekkt	Aukið kalíum í sermi
<b>Eyru og völungarhús</b>	
Sjaldgæfar	Svimi
<b>Æðar</b>	
Tíðni ekki þekkt	Æðabólga
<b>Meltingarfæri</b>	
Sjaldgæfar	Kviðverkir
<b>Lifur og gall</b>	
Tíðni ekki þekkt	Hækkuð mæligildi lifrarstarfsemi
<b>Húð og undirhúð</b>	
Tíðni ekki þekkt	Ofsabjúgur, útbrot, kláði

## Nýru og þvagfæri

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:

#### **Blóð og eitlar**

Mjög sjaldgæfar  
Koma örsjaldan fyrir

Blóðflagnafæð stundum ásamt purpura  
Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðlýsublóðleysi,  
beinmergsbæling

#### **Ónæmiskerfi**

Koma örsjaldan fyrir

Ofnæmisviðbrögð

#### **Geðræn vandamál**

Mjög sjaldgæfar

Þunglyndi, svefntruflanir

#### **Taugakerfi**

Mjög sjaldgæfar

Höfuðverkur

#### **Hjarta**

Mjög sjaldgæfar

Hjartsláttaróregla

#### **Æðar**

Algengar

Stöðubundinn lágþrýstingur

#### **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti**

Koma örsjaldan fyrir

Öndunarerfiðleikar, þ.m.t. lungnabólga og  
lungnabjúgur

#### **Meltingarfæri**

Algengar

Minnkuð matarlyst, væg ógleði og uppköst

Mjög sjaldgæfar

Hægðatregða, meltingarópægindi

Koma örsjaldan fyrir

Brisbólga

#### **Lifur og gall**

Mjög sjaldgæfar

Gallteppa í lifur eða gula

#### **Húð og undirhúð**

Algengar

Ofsakláði og önnur útbrot

Mjög sjaldgæfar

Ljósnæming

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

#### **Æxlunarfæri og brjóst**

Algengar

Getuleysi

## **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 vöðvakrömpum.

### 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: Angíótensín II viðtakablokkar 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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 innihaldsefnin 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  $\geq 10$  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  $\geq 20$  mmHg eða lækkun þanbilsþrýstings um  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 þanbilsþrýstings um  $\geq 10$  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 tölfræðilega marktækur. Að auki svaraði marktækt hærra hlutfall sjúklinga (þanbilsþrýstingur <90 mmHg eða lækkun um  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 samanburðarrannsóknnum 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 samanburðarrannsóknnum 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 langtímameðferð 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 AT<sub>1</sub> undirgerð viðtaka en þekkt áhrif angíótensíns II verða fyrir tilstilli hans. Vera má að aukin plasmabéttni Ang II, eftir blokkun á AT<sub>1</sub> viðtakanum með valsartani, geti örvað óblokkaðan AT<sub>2</sub> viðtaka, sem virðist vega upp á móti áhrifum AT<sub>1</sub> viðtakans. Valsartan hefur ekki að hluta til örvandi (partial agonist) áhrif á AT<sub>1</sub> viðtaka og hefur miklu 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 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 lækun 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 hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4 - 6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun 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 amlódipín (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  $\mu\text{g}/\text{mín}$ ; amlódipín: 55,4  $\mu\text{g}/\text{mín}$ ), eðlilegan eða of háan blóðþrýsting og nýrnastarfsemi í eðlilegu horfi (kreatínín í blóði  $< 120 \mu\text{mól}/\text{l}$ ). Eftir 24 vikur hafði útskilnaður albúmíns í þvagi 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 amlódipíns, 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  $\mu\text{g}/\text{mín}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{mín}$ ) og nýrnastarfsemi í eðlilegu horfi (meðalþéttni kreatíníns í sermi = 80  $\mu\text{mól}/\text{l}$ ). 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.

### Hýdróklórtíazíð

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíazíða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíazíða er hömlun á  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  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 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.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Valsartan/hýdróklórtíazíð

Almennt (systemic) aðgengi hýdrózíðs 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 plasmáþéttni 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 hægdum (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.) og er frásogið svipað hvort sem lyfið er í dreifu eða töflum. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 60-80% eftir inntöku. Greint hefur verið frá því að notkun með mat ýmist auki eða minnki almennt (systemic) aðgengi hýdróklórtíazíðs samanborið við inntöku á fastandi maga. Þessi áhrif eru lítil og hafa litla klíníska þýðingu. Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu. Engar breytingar verða á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs við endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag.

#### *Dreifing*

Dreifingu og brotthvarfi hefur almennt verið lýst sem veldisföllum í tveimur þrepum (bi-exponential decay function). 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 1,8 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

#### *Útskilnaður*

Meira en 95% af því hýdróklórtíazíði 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 nýrnáþíplur. Endanlegur helmingunartími er 6-15 klst.

## Sérstakir hópar

### *Aldraðir*

Lítið eitt hærrí 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 úthreinsun kreatíníns 30-70 ml/mín.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Valpress Comp hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns < 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.

Úthreinsun hýdróklórtíazíðs um nýru samanstendur af síun og virkri seytingu um nýrnápíplur.

Eins og búast má við fyrir efnasamband sem er nánast eingöngu skilið út um nýru, hefur nýrnastarfsemi mikil áhrif á lyfjahvörf hýdróklórtíazíðs (sjá kafla 4.3).

### *Skert lifr starfsemi*

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

Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um notkun valsartans handa sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi (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 nýrnápíplulútsækni (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 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. (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 lækun í gildum rauðra blóðfrumna (fjöldi 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

(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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. (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/m<sup>2</sup> (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 rannsóknunum 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  
Póvidón  
Talkúm  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### *Filmuhúð*

[80/12,5 mg töflur]  
Pólývínýl 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**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PE/PVDC-Al Blister, Al-Al Blister, PE glös:

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.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

22. september 2009.