

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valsacombi, 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Valsacombi, 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Valsacombi, 160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Valsacombi, 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Valsacombi, 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Valsacombi 80 mg/12,5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### Valsacombi 160 mg/12,5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### Valsacombi 160 mg/25 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### Valsacombi 320 mg/12,5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### Valsacombi 320 mg/25 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Valsartanum, hydrochlorothiazidum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

	80 mg/12,5 mg õhukese polümeeri- kattega tabletid	160 mg/12,5 mg õhukese polümeeri- kattega tabletid	160 mg/25 mg õhukese polümeeri- kattega tabletid	320 mg/12,5 mg õhukese polümeeri- kattega tabletid	320 mg/25 mg õhukese polümeeri- kattega tabletid
laktoos	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg	100,70 mg	88,83 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

80 mg/12,5 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ovaalsed, kaksikkumerad.

160 mg/12,5 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on punakaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad.

160 mg/25 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on helepruunid, ovaalsed, kaksikkumerad.

320 mg/12,5 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ovaalsed, kaksikkumerad.

320 mg/25 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased, ovaalsed, kaksikkumerad, ühel küljel poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

Fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaat on näidustatud patsientidele, kellel valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoteeraapia ei taga piisavat vererõhu alanemist.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

Valsacombi soovitatav annus on üks õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

Soovitatav on üksikkomponentide annuse tiitrimine. Kõikidel juhtudel tuleb üksikkomponentide annust suurendada järgmise annuseni, et vähendada hüpotensiooni ja teiste kõrvaltoimete riski. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoteeraapialt fikseeritud annuste kombinatsioonile patsientidel, kellel ei saavutata vererõhu piisavat langust valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoteeraapiaga, järgides soovitatavat üksikkomponentide annuse tiitrimise järjekorda.

Valsacombi toimel saavutatud kliinilist ravivastust tuleb hinnata pärast ravi alustamist ja kui ei saavutata vererõhu langust, võib annust suurendada ükskõik kumma komponendi annuse suurendamise teel valsartaani/hüdroklorotiasiidi maksimaalse annuseni 320 mg/25 mg.

Antihüpertensiivne toime avaldub põhiliselt 2 nädala jooksul.

Enamikel patsientidel saabub maksimaalne toime 4 nädala jooksul. Kuid mõnedel patsientidel kulub selleks 4...8 ravinädalat. Sellega tuleb arvestada annuse tiitrimise ajal.

Kui 8 nädalat pärast Valsacombi 320 mg/25 mg kasutamist ei ilmne olulist toimet, tuleb kaaluda mõne teise ravimi lisamise vajadust või vahetada hüpertensioonivastast ravimit (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### Manustamisviis

Valsacombi't võib võtta koos toiduga või ilma ning see tuleb manustada koos veega.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (*Glomerular Filtration Rate*, GFR  $\geq$ 30 ml/min) ei ole vaja annust muuta. Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Valsacombi vastunäidustatud raske neerukahjustuse (GFR < 30 ml/min) ja anuuria korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka kolestaasita maksakahjustuse korral ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg (vt lõik 4.4). Hüdroklorotiasiidi annust ei ole vaja kohandada kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel. Valsartaani sisalduse tõttu on Valsacombi vastunäidustatud raske maksakahjustusega või biliaartsirroosi ja kolestaasiga patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

#### *Lapsed*

Valsacombi't ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes

- abianete suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
  - Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
  - Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min), anuuria.
  - Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
  - Valsacombi samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

###### *Valsartaan*

Kaaliumipreparaatide, kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumit sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendavate ainete (hepariin jt) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumisisaldust.

###### *Hüdroklorotiasiid*

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga ravi ajal on kirjeldatud hüpokaleemiat. Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse sagedane kontroll.

Ravi tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga on seostatud hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosiga. Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneeseemiat. Tiasiiddiureetikumid vähendavad kaltsiumi eritumist. Selle tagajärjel võib tekkida hüperkaltseemia.

Nagu kõikidel diureetilistel ravi saavatel patsientidel, tuleb regulaarsete intervallide järel määrata seerumi elektrolüütide sisaldust.

##### Vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahuga patsiendid

Tiasiiddiureetikume, sh hüdroklorotiasiidi saavaid patsiente tuleb jälgida vedeliku- või elektrolüütide tasakaalu häirete kliiniliste nähtude suhtes.

Tugevalt vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahuga (nt suurtes annustes diureetikume saavatel) patsientidel võib harvadel juhtudel pärast valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahu seisundid tuleb korrigeerida enne valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga ravi alustamist.

##### Patsiendid raske kroonilise südamepuudulikkuse või muude seisunditega, millega kaasneb reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsioon

Patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega patsiendid), on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Südamepuudulikkusega või müokardiinfarktjärgsetel patsientidel peab alati hindama neerufunktsiooni. Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud raske kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel.

Seepärast ei saa välistada, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tõttu võib ka valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kasutamine olla seotud neerufunktsiooni häiretega. Valsacombi't ei tohi nendel patsientidel kasutada.

##### Neeruarteri stenoos

Valsacombi't ei tohi kasutada hüpertensiooni raviks ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, sest neil võib suureneda vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldus.

##### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei tohi Valsacombi't kasutada, sest nende

reniin-angiotensiini süsteem ei ole aktiveeritud.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema patsientide ravimisel, kellel esineb aordi- või mitraalstenoos või hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia.

#### Neerukahjustus

Annust ei ole vaja muuta neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $\geq 30$  ml/min (vt lõik 4.2). Valsacombi kasutamisel neerukahjustusega patsientidel soovitatakse regulaarselt määrata seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusihappesisaldust.

#### Neerusiirdamine

Praegu puudub Valsacombi ohutu kasutamise kogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neeru siirdamine.

#### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka kolestaasita maksakahjutuse korral tuleb Valsacombi't kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada kahjustatud maksafunktsiooniga või progressiivse maksahaigusega patsientidel, kuna väikesedki vedelike ja elektrolüütide kõikumised võivad vallandada maksakooma.

#### Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on esinenud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele paistetust; mõnedel neist patsientidest oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb Valsacombi kasutamine koheselt lõpetada ja Valsacombi't ei tohi uuesti määrata (vt lõik 4.8).

#### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

#### Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

#### Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8).

Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

#### Rasedus

Angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRA-d) kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui AIIRA-ravi jätkamist peetakse vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on kindlaks tehtud. Kui diagnoositakse rasedus, tuleb AIIRA-ravi otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II

retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia ja astmaga patsientidel.

#### Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja teisene suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomite hulka kuulub vähenenud nägemisteravuse äge algus või silmavalu ja need esinevad tüüpiliselt tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib viia püsivale nägemiskaotusele. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, võib kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi tekke riskiteguriks võib olla sulfoonamiidi või penitsilliini allergia anamneesis.

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente informeerima võimalikest ennetusmeetmetest, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Valsacombi sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

#### *Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

##### *Liitium*

AKE inhibiitorite ja tiasiidide (sh hüdroklorotiasiid) samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud seerumi liitiumisisalduse ja liitiumi toksilisuse pöörduvat suurenemist. Kuna puudub valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kogemus, ei ole selle kombinatsiooni kasutamine soovitatav. Kui kombinatsiooni kasutamine osutub vajalikuks, soovitatakse hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

#### *Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik*

##### *Teised antihüpertensiivsed ravimid*

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet (nt guanetidiin, metüüldopa, vasodilataatorid, AKE inhibiitorid, ARB-id, beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid ja reniini otsesed inhibiitorid).

*Pressoorset amiinid* (nt noradrenaliin, adrenaliin)

Võimalik on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine. Selle toime kliiniline tähendus ei ole selge ja ei takista nende kasutamist.

*Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d*

MSPVA-de toimel võib nõrgeneda nii angiotensiin II antagonistide kui ka hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivne toime, kuid neid kasutatakse samaaegselt. Peale selle võib Valsacombi ja MSPVA-de samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseni. Seetõttu soovitatakse ravi alguses kontrollida neerufunktsiooni ning tagada patsiendi piisav hüdratsioon.

#### Valsartaaniga seotud koostoimed

*Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

*Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud ained, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust*

Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist kombinatsioonis valsartaaniga peetakse vajalikuks, on soovitatav jälgida plasma kaaliumisisaldust.

*Transporterid*

*In vitro* uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporterit OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporterit MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset eksoosiooni. Nende ravimitega koosmanustamise alustamisel või lõpetamisel on vajalik hoolikas jälgimine.

*Koostoimed puuduvad*

Koostoimeuuringutes ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid valsartaani manustamisel koos järgmistega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid. Digoksiinil ja indometatsiinil võib olla koostoimeid Valsacombi's sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed).

#### Hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

*Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik*

*Ravimid, mis mõjutavad kaaliumitaset vereseerumis*

Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemiline efekt võib suurendada, kui seda manustada koos kaliureetiliste diureetikumidega, kortikosteroididega, lahtistitega, AKTH-ga, amfoteritsiiniga, karbenoksolooniga, penitsilliin G-ga, salitsüülhappe ja selle derivaatidega.

Kui neid ravimeid määratakse koos hüdroklorotiasiidi-valsartaani kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

*Ravimid, mis võivad põhjustada torsade de pointes'i teket*

Hüpokaleemia ohu tõttu peab olema ettevaatlik hüdroklorotiasiidi manustamisel koos ravimitega, mis

võivad põhjustada *torsade de pointes*'i teket, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ning mõned antipsühhootikumid.

#### *Seerumi naatriumisaldust mõjutavad ained*

Diureetikumide hüponatreemiline efekt võib olla intensiivsem, kui seda manustada koos järgmiste ravimitega nagu antidepressandid, antipsühhootikumid, antiepileptikumid jne. Nende ravimite pikaajalisel manustamisel on vaja olla ettevaatlik.

#### *Digitaalise glükosiidid*

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneemia võivad soodustada digitaalisest põhjustatud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

#### *Kaltsiumisoolad ja D-vitamiin*

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiiddiureetikumide manustamine koos kaltsiumisooladega tõstab tubulaarset kaltsiumi reabsorptsiooni, mis võib põhjustada hüperkalteemiat patsientidel, kellel on eelsoodumus hüperkalteemia tekkeks (nt hüperparatüreoidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad seisundid).

#### *Diabeedivastased ravimid (suukaudsed preparaadid ja insuliin)*

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeedivastase ravimi annuse korrigeerimine.

Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

#### *Beetablokaatorid ja diasoksiid*

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beetablokaatoritega võib suurenda hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurenda diasoksiini hüperglükeemiline toime.

#### *Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)*

Urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

#### *Antikoliinergilised ravimid ja teised seedetrakti tegevust mõjutavad ravimid*

Antikoliinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurenda seedetrakti motoorika vähenemise ja aeglustunud mao tühjenemise tõttu. Vastupidiselt võib eeldada, et prokineetilised ravimid, nagu näiteks tsisapriid, võivad tiasiiddiureetikumide biosaadavust vähendada.

#### *Amantadiin*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

#### *Ioonvahetusvaigud*

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumine väheneb kolestüramiini või kolestipooli juuresolekul. See võib põhjustada tiasiiddiureetikumide subterapeutilist toimet. Siiski võib koostoimet tõenäoliselt vähendada, kui varieerida hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamist nii, et hüdroklorotiasiid oleks manustatud vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.

#### *Tsütotoksilised ravimid*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ainete (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.

#### *Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada lihasrelaksantide, nt kuraare derivaatide toimet.

#### *Tsüklosporiin*

Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.

#### *Alkohol, barbituraadid või narkootilised ained*

Tiasiiddiureetikumide ja ainete, mis samuti langetavad vererõhku (nt vähendades sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivust või otsest vasodilatatsiooni aktiivsust) samaaegne manustamine võib tugevdada ortostaatilist hüpotensiooni.

#### *Metüüldopa*

Metüüldopa ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel kasutamisel on esinenud hemolüütilise aneemia üksikjuhte.

#### *Joodi sisaldavad kontrastained*

Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suuri joodiannuseid sisaldavate preparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

#### *Valsartaan*

Angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRA-d) kasutamine ei ole raseduse esimese trimestri ajal soovitatav (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptorite inhibiitoritega (AIIRA-d), võivad ka selle ravimite klassi puhul esineda sarnased riskid. Kui AIIRA-ravi jätkamist ei peeta äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia muule antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal tõestatud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb AIIRA-ravi otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et AIIRA-ravi kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui kokkupuude AIIRA-dega esines alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Lapsi, kelle emad on võtnud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

### Imetamine

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Hüdroklorotiasiid eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei soovitata Valsacombi't imetamise ajal kasutada. Imetamise ajal on parem



kasutada teisi ravimeid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida pearinglus või väsimus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes võrreldes platseeborühmaga sagedamini esinenud kõrvaltoimed ja laboratoorsete uuringute muutused valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kasutamisel ning üksikud turuletulekujärgsed teated on toodud alljärgnevalt organsüsteemi klasside alusel. Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt võivad tekkida mõlema komponendi monoterapia korral, kuid mida ei ole kliinilistes uuringutes esinenud, võivad siiski tekkida ravi ajal valsartaani või hüdroklorotiasiidiga.

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem esimesena, järgneva klassifikatsiooni alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Valsartaani/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>	
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Väga harv	Pearinglus
Aeg-ajalt	Paresteesia
Tadmata	Minestus
<u>Silma kahjustused</u>	
Aeg-ajalt	Ähmane nägemine
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>	
Aeg-ajalt	Tinnitus
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	
Aeg-ajalt	Kõha
Tadmata	Mittekardiogeenne kopsuturse
<u>Seedetrakti häired</u>	
Väga harv	Kõhulahtisus
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>	
Aeg-ajalt	Lihavalu
Väga harv	Liigesvalu
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	
Tadmata	Neerufunktsiooni häired
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	
Aeg-ajalt	Väsimus
<u>Uuringud</u>	
Tadmata	Seerumi kusihappesisalduse suurenemine, seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse suurenemine, hüpokaleemia, hüponatreemia, vere ureaalämmastiku taseme tõus, neutropeenia

### Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Kummagi üksikkomponendi puhul eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni võimalikud kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgsel perioodil.

Tabel 2. Valsartaani kõrvaltoimete esinemissagedus

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata Hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia

#### Immuunsüsteemi häired

Teadmata Muud ülitundlikkus-/allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud seerumtõbi

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia

#### Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt Vertiigo

#### Vaskulaarsed häired

Teadmata Vaskuliit

#### Seedetrakti häired

Aeg-ajalt Kõhuvalu

#### Maksa ja sapiteede häired

Teadmata Maksafunktsiooni näitajate tõus

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata Angioödem, lööve, sügelus

#### Neerude ja kuseteede häired

Teadmata Neerupuudulikkus

Tabel 3. Hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

Hüdroklorotiasiidi on laialdaselt kasutatud palju aastaid, sageli suuremates kui Valsacombi's sisalduvates annustes. Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud tiasiiddiureetikume (sh hüdroklorotiasiid) monoterapiana saanud patsientidel:

#### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)

Teadmata Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)<sup>1</sup>

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga  
Väga harv Agranulotsütoos, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, luuüdi supressioon  
Teadmata Aplastiline aneemia

#### Immuunsüsteemi häired

Väga harv Ülitundlikkusreaktsioonid

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage Hüpokaleemia, lipiidide taseme tõus veres (eriti suuremate annuste korral)

Sage Hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüperurikeemia  
Harv Hüperkalteemia, hüperglükeemia, glükosuuria ja diabeedi metaboolse staatuse halvenemine

Väga harv Hüpokloreemiline alkaloos

#### Psühhiaatrilised häired

Harv Depressioon, unehäired

#### Närvsüsteemi häired

Harv Peavalu, pearinglus, paresteesia

#### Silma kahjustused

Harv	Nägemise kahjustus
Teadmata	Äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<u>Südame häired</u>	
Harv	Südame rütmihäired
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
Sage	Posturaalne hüpotensioon
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	
Väga harv	Respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse
<u>Seedetrakti häired</u>	
Sage	Isutus, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv	Kõhukinnisus, ebamugavustunne seedetraktis, diarröa
Väga harv	Pankreatiit
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas või ikterus
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	
Sage	Urtikaaria ja muud lööbe vormid
Harv	Fotosensibilisatsioon
Väga harv	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs, naha erütematoosse luupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosse luupuse reaktiveerumine
Teadmata	Multiformne erüteem
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	
Teadmata	Pürektsia, astenia
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>	
Teadmata	Lihaskramp
<u>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u>	
Sage	Impotentsus

<sup>1</sup> Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Valsartaani üleannustamise tagajärjel võib tekkida väljendunud hüpotensioon, mis võib viia teadvuse hämardumise, tsirkulatoorse kollapsi ja/või šoki tekkeni. Lisaks võivad tekkida järgmised hüdroklorotiasiid-komponendi üleannustamisest tingitud nähud ja sümptomid: iiveldus, somnolentsus, hüpovoleemia ja elektrolüütide tasakaalu häired, mis on seotud südame rütmihäirete ja lihasspasmidega.

### Ravi

Ravimeetodid sõltuvad ravimi manustamise ajast ning sümptomite olemusest ja raskusest. Tähtsaim on vereringe stabiliseerimine.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ning asendada kiiresti soola- ja vedelikukaotus.

Suure seonduvuse tõttu plasmavalkudega ei ole valsartaan eemaldatav hemodialüüsi teel, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid  
ATC-kood: C09DA03.

#### Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (14,9/11,3 mmHg) võrreldes 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (5,2/2,9 mmHg) ja 25 mg hüdroklorotiasiidiga (6,8/5,7 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (60%) kui 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (25%) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (27%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 80 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (9,8/8,2 mmHg) võrreldes 80 mg valsartaani (3,9/5,1 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (6,5/6,2 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (51%) kui 80 mg valsartaani (36%) ja 160 mg valsartaani (37%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni (16,5/11,8 mmHg) kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning nii 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg) kui ka 80 mg valsartaaniga (8,8/8,6 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel (64%) võrreldes platseebo (29%) ja hüdroklorotiasiidiga (41%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (12,4/7,5 mmHg) võrreldes 25 mg hüdroklorotiasiidiga (5,6/2,1 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (vererõhk <140/90 mmHg või süstoolse vererõhu langus  $\geq 20$  mmHg või diastoolse vererõhu langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (50%) kui 25 mg hüdroklorotiasiidi (25%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 160 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) kui ka 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 160 mg valsartaaniga (8,7/8,8 mmHg). Vererõhu languse erinevus 160/25 mg ja 160/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (68%) ja 160/12,5 mg (62%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 160 mg valsartaani (49%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) ja 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg)

kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (12,1/9,4 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (81%) ja 160/12,5 mg (76%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (29%) ja vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (41%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (54%) ja 160 mg valsartaaniga (59%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 320 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) kui ka 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 320 mg valsartaaniga (6,1/5,8 mmHg). Süstoolse vererõhu languse erinevus 320/25 mg ja 320/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (75%) ja 320/12,5 mg (69%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 320 mg valsartaani (53%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) ja 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (7,0/5,9 mmHg) ning vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniga (13,7/11,3 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (85%) ja 320/12,5 mg (83%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (45%) ja vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (60%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (66%) ja 320 mg valsartaaniga (69%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 320 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) kui ka 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 320 mg valsartaaniga (6,1/5,8 mmHg). Süstoolse vererõhu languse erinevus 320/25 mg ja 320/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus  $\geq 10$  mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (75%) ja 320/12,5 mg (69%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 320 mg valsartaani (53%) kasutamisel.

Valsartaani + hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis seerumi kaaliumisisalduse annusest sõltuv vähenemine. Seerumi kaaliumisisalduse vähenemine tekkis sagedamini hüdroklorotiasiidi annuses 25 mg kui 12,5 mg saanud patsientidel. Valsartaani/hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes nõrgenes hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust langetav toime valsartaani kaaliumi säästva toime mõjul.

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasulik toime kardiovaskulaarsele suremusele ja haigestumusele on praegu teadmata.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski.

### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT<sub>1</sub>-retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse suurenemine plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT<sub>2</sub>-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT<sub>1</sub>-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT<sub>1</sub>-retseptoritele ja tal on tunduvalt (ligikaudu 20000 korda) suurem afiinsus AT<sub>1</sub>-retseptorite suhtes kui AT<sub>2</sub>-retseptorite suhtes. Teadaolevalt ei seondu ega blokeeri valsartaan teisi hormoonretseptoreid või ionkanaleid, millel on oluline roll kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi AKE (kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lagundab bradükiniini. Kuna puudub toime AKE-le ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid köha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva köha esinemissagedus märkimisväärselt ( $P < 0,05$ ) väiksem kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% ja 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel oli anamneesis AKE inhibiitorravi ajal esinenud kuiv köha, tekkis köha 19,5% valsartaani saanud uuritavatest ja 19,0% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5%-ga AKE inhibiitorit saanud patsientidel ( $P < 0,05$ ).

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu. Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabub maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga ja püsib pikaajalise ravi ajal. Kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga saavutatakse oluline täiendav vererõhu langus.

Ravi järsk katkestamine valsartaaniga ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvaltoimeid.

II tüüpi diabeedi ja mikroalbuminuuria hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord ööpäevas) võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord ööpäevas) 332-I II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmise vanus: 58 aastat; 265 meest), kellel oli mikroalbuminuuria (valsartaan: 58 mikrogrammi/min; amlodipiin: 55,4 mikrogrammi/min), normaalne või kõrge vererõhk ning neerufunktsioon säilinud (vere kreatiniinisaldus  $< 120$  mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud ( $p < 0,001$ ) valsartaani kasutamisel 42% (-24,2 mikrogrammi/min; 95% CI: -40,4...-19,1) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 mikrogrammi/min; 95% CI: -5,6...14,9) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane. Proteinuuria vähendamine Diovaniga (*Diovan Reduction of Proteinuria*, DROP) uuringus uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mmHg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt=102 mikrogrammi/min; 20...700 mikrogrammi/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmise seerumi kreatiniinisaldus = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti saama ühte valsartaani kolmest annusest (160, 320 või 640 mg üks kord ööpäevas) ja ravi kestis 30 nädalat. Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks valsartaani optimaalne annus albumiini uriiniga eritumise vähendamiseks II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel. 30 nädala möödudes oli albumiini uriiniga eritumise protsentuaalne muutus oluliselt vähenenud: valsartaan 160 mg kasutamisel 36% algväärtusest (95% CI: 22...47%) ja valsartaan 320 mg kasutamisel 44% (95% CI: 31...54%). Järeldati, et valsartaan annuses 160...320 mg vähendas II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel albumiini eritumist uriiniga kliiniliselt olulisel määral.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*)

oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

### Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Reniini-aldosterooni lüli vahendab angiotensiin II, seega on valsartaani samaaegsel manustamisel seerumi kaaliumisisalduse langus vähem väljendunud kui hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul.

### Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus  $\geq 50\,000$  mg) kohandatud riskisuhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud riskisuhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) riskisuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) riskisuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Koos valsartaaniga manustamisel väheneb hüdroklorotiasiidi süsteemne saadavus ligikaudu 30%. Hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta märkimisväärselt valsartaani kineetikat. Täheldatud koostoimel ei ole mõju valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud kasutamisele, sest kontrollitud kliinilistes uuringutes on tõestust leidnud ilmne antihüpertensiivne toime, mis on suurem kui kummagi toimeaine eraldi kasutamisel või platseebo puhul.

### Valsartaan

#### *Imendumine*

Pärast ainult valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmise absoluutne biosaadavus on 23%. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{\max}$ ) ligikaudu 50%, kuigi alates ligikaudu 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

#### *Jaotumine*

Veenisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis

näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

#### *Biotransformatsioon*

Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult ligikaudu 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

#### *Eritumine*

Valsartaanil on multiekspponentsiaalne kineetika ( $t_{1/2\alpha} < 1$  t ja  $t_{1/2\beta}$  ligikaudu 9 t). Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest). Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### Hüdroklorotiasiid

##### *Imendumine*

Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ( $t_{\max}$  ligikaudu 2 tundi). Keskmise AUC tõus on lineaarne ja terapeutilises vahemikus annusega proportsionaalne. Toidu võimalik mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on vähese kliinilise tähtsusega. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70 %.

##### *Jaotumine*

Jaotusruumala on 4...8 l/kg.

Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on ligikaudu 3 korda suurem kui plasmas.

##### *Eritumine*

Hüdroklorotiasiid eritub põhiliselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiid eritub plasmast poolväärtusajaga 6 kuni 15 tundi terminaalses eliminatsiooni faasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ja üks kord ööpäevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Rohkem kui 95% hüdroklorotiasiidi imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Osadel eakatel uuritavatel oli valsartaani süsteemne ekspositsioon mõnevõrra suurem kui noortel uuritavatel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

##### *Neerukahjustus*

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsiooni soovitatud annuseid ei ole vaja muuta patsientidel glomerulaarse filtratsiooni kiirusega (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) 30...70 ml/min.

Raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min) ja dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad andmed valsartaani ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsiooni kasutamise kohta. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole dialüüsi teel eemaldatav, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsitav.

Neerukahjustuse puhul on hüdroklorotiasiidi keskmine maksimaalne tase ja AUC tõusnud ja eritumine uriiniga vähenenud. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel on esinenud hüdroklorotiasiidi AUC kolmekordset tõusu. Raske neerukahjustusega patsientidel on esinenud AUC 8- kordset tõusu. Raske neerukahjustusega patsientidel on hüdroklorotiasiid vastunäidustatud (vt lõik 4.3).



### *Maksakahjustus*

Farmakokineetika uuringus, kus osalesid kerge (n=6) kuni mõõduka (n=5) maksafunktsiooni häirega patsiendid, suurenes valsartaani ekspositsioon ligikaudu 2 korda tervete vabatahtlikega võrreldes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Puuduvad andmed valsartaani kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.3). Maksahaigusel ei ole olulist mõju hüdroklorotiasiidi farmakokineetikale.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Suukaudselt manustatud valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust uuriti rottide ja küünisahvidega läbi viidud kuni kuus kuud kestnud uuringutes. Ei ilmnenud leide, mis välistaksid terapeutiliste annuste kasutamist inimestel.

Kombinatsiooni poolt korduvtoksilisuse uuringutes esile kutsutud muutused on suure tõenäosusega põhjustatud valsartaanist. Toksilisuse sihtorgan oli neer, reaktsioon oli enam väljendunud küünisahvil kui rotil. Kombinatsioon põhjustas neerukahjustust (nefroopaatia koos tubulaarse basofiiliaga, plasma uurea- ja kreatiniini- ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, uriinimahu suurenemine ja elektrolüütide sisalduse tõus uriinis 30 mg/kg ööpäevas valsartaani + 9 mg/kg ööpäevas hüdroklorotiasiidi manustamisel rottidele ja 10 + 3 mg/kg ööpäevas manustamisel küünisahvidele), arvatavasti neerude hemodünaamika muutmise teel. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,3 ja 1,2 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni suured annused põhjustasid vere punalibledega seotud näitajate langust (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit alates annusest 100 + 31 mg/kg ööpäevas rottidel ja 30 + 9 mg/kg ööpäevas küünisahvidel). Rottidel kasutatud annused on vastavalt 3,0 ja 12 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Küünisahvidel täheldati maolimaskesta kahjustust (alates annusest 30 + 9 mg/kg ööpäevas). Kombinatsioon viis ka neerudes aferentsete arterioolide hüperplaasia tekkimiseni (annuses 600 + 188 mg/kg ööpäevas rottidel ja alates annusest 30 + 9 mg/kg ööpäevas küünisahvidel). Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 18 ja 73 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Ülalmainitud toimed tunduvad olevat tingitud valsartaani suurte annuste farmakoloogilisest toimest (angiotensiin II poolt indutseeritud reniini vabanemise inhibeerimise blokaad koos reniini produtseerivate rakkude stimulatsiooniga) ning neid esineb ka AKE inhibiitorite kasutamisel. Nendel leidudel ei tundu olevat tähtsust valsartaani terapeutiliste annuste kasutamisel inimestel.

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse suhtes, kuna puuduvad andmed koostoimete kohta kahe toimeaine vahel. Kuid nimetatud uuringud on läbi viidud valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga eraldi ning ei ole täheldatud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse ilminguid.

Rottidel viis emasloomale toksiliste valsartaani annuste (600 mg/kg ööpäevas) manustamine gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal järglaste lühema elulemuse, madalama kehakaalu ja arengu aeglustumiseni (kõrvalesta areng ja kuulmekäigu avanemine) (vt lõik 4.6). Rottidel kasutatud annused (600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset 320 mg ööpäevast annust 60 kg kaaluval patsiendil.) Sarnaseid leide on täheldatud valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel rottidel ja küülikutel. Embrüo/loote arengu (II segmendi) uuringutes, kus valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutati rottidel ja küülikutel, ei täheldatud teratogeensuse ilminguid; siiski on täheldatud emaslooma mürgistusega seotud fetotoksilisust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E470b)

Kroskarmelloosnaatrium

Povidoon K-25

Kolloidne veevaba ränidioksiid

#### Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 4000

Punane raudoksiid (E172) – ainult 80 mg/12,5 mg; 160 mg/12,5 mg; 160 mg/25 mg ja 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablettides

Kollane raudoksiid (E172) – ainult 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg ja 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablettides.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Valsacombi 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

#### Valsacombi 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

#### Valsacombi 160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Valsacombi 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Valsacombi 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blister (PVC/PE/PVDC-foolium, Al-foolium): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

80 mg/12,5 mg: 637209  
160 mg/12,5 mg: 637109  
160 mg/25 mg: 637309  
320 mg/12,5 mg: 726310  
320 mg/25 mg: 726410

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

80 mg/12,5 mg: 19.06.2009

160 mg/12,5 mg: 19.06.2009

160 mg/25 mg: 19.06.2009

320 mg/12,5 mg: 20.12.2010

320 mg/25 mg: 20.12.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2020