

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VALZAP H, 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
VALZAP H, 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

VALZAP H, 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks tablett sisaldab 80 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

VALZAP H, 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Valsartanum, hydrochlorothiazidum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

VALZAP H, 80 mg/12,5 mg:  
sorbitool..... 9,25 mg  
laktoosmonohüdraat 0,17 mg  
naatrium..... 0,32 mg (0,01 mmol)

VALZAP H, 160 mg/12,5 mg:  
sorbitool ..... 18,5 mg  
laktoosmonohüdraat.... 0,89 mg  
naatrium..... 0,63 mg (0,03 mmol)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

VALZAP H 80 mg/12,5 mg:  
Roosa, silindriline, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett.

VALZAP H 160 mg/12,5:  
Punane, silindriline, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

VALZAP H 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 monoterapialt fikseeritud annuste kombinatsioonile patsientidel, kellel ei saavutata vererõhu piisavat langust valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga, järgides soovitatavat üksikkomponentide annuse tiitrimise järjekorda.

VALZAP H 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 2 nädala jooksul. Enamikul patsientidest saabub maksimaalne toime 4 nädala jooksul. Kuid mõnedel patsientidel kulub selleks 4...8 ravinädalat. Sellega tuleb arvestada annuse tiitrimise ajal.

### Patsientide erigrupid

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR)  $\geq 30$  ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on VALZAP H vastunäidustatud raske neerukahjustuse (GFR  $< 30$  ml/min) ja anuuria korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeniga on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidele (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

#### *Diabeet*

Valsartaani samaaegne kasutamine aliskireeniga on diabeetikutele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge kuni mõõduka kolestaasita maksakahjustuse korral ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg (vt lõik 4.4). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole hüdroklorotiasiidi annuse kohandamine vajalik. Valsartaani sisalduse tõttu on VALZAP H vastunäidustatud raske maksakahjustuse või biliaarse tsirroosi ja kolestaasi korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

#### *Lapsed*

VALZAP H ei soovitata alla 18-aastastele lastele kasutada ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

### Manustamisviis

VALZAP H võib võtta koos toiduga või ilma ning see tuleb manustada koos veega.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või teiste sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- Raske neerukahjustus (kreatiini kliirens  $< 30$  ml/min), anuuria.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- 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 hüpomagneseemiat. 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 VALZAP H ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotsioon. Vähenenud naatriumisisaldus ja/või vedelikumaht tuleb korrigeerida enne VALZAP H ravi alustamist.

### Raske kroonilise südamepuudulikkuse või muude seisunditega patsiendid, kaasuva reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsiooniga

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 surma tekkega. Südamepuudulikkusega või müokardiinfarktjärgsetel patsientidel tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni. VALZAP H kasutamist ei ole uuritud raske kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel.

Seepärast ei saa välistada, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tõttu võib ka VALZAP H kasutamine olla seotud neerufunktsiooni häiretega. VALZAP H ei tohi nendel patsientidel kasutada.

### Neeruarteri stenoos

VALZAP H ei tohi kasutada hüpertensiooni raviks neeruarteri ühe- või kahepoolse stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, sest neil võib suureneda vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldus.

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel ei tohi VALZAP H kasutada, sest nende reniin-angiotensiini süsteem ei ole aktiveeritud.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

### Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $\geq 30$  ml/min (vt lõik 4.2). Kui VALZAP H kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav regulaarselt määrata seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusihappesisaldust.

Angiotensiini retseptori antagonistide (ARB-id) – sh valsartaan - või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite samaaegne kasutamine koos aliskireeniga on neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

#### Neerusiirdamine

Praegu puudub valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ohutu kasutamise kogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neeru siirdamine.

#### Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka kolestaasita maksakahjutuse korral tuleb VALZAP H kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Tiasiide tuleb ettevaatlikult kasutada maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest isegi väikesed vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu muutused võivad vallandada maksakooma.

#### Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede obstruktsiooni ja/või näo, huulte, neelu ja/või keele turset. Mõnedel neist patsientidest oli eelnevalt esinenud angioödeemi teiste ravimite, sealhulgas AKE inhibiitorite kasutamisel. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb VALZAP H kasutamine otsekohe lõpetada ja seda ei tohi uuesti manustada (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 peetakse vajalikuks 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 rasedusaegne ohutusprofiil on kindlaks tehtud. Kui diagnoositakse rasedus, tuleb AIIRA-ravi koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Üldine

Ettevaatlik on vajalik patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

#### Abiained

See ravim sisaldab sorbitooli. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kes põevad pärilikku fruktoositalumatust.

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasidefitsiiti või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes annuses; st on praktiliselt „naatriumivaba“.

#### Äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi (hüdroklorotiasiid) on seostatud idiosünkraasiaga, mis viib ägeda mööduva müopaatia ja ägeda suletudnurga glaukoomi tekkeni. Sümptomite hulka kuulub ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tüüpiliselt mõne tunni kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust.

Esmane ravi on lõpetada nii kiiresti kui võimalik hüdroklorotiasiidi kasutamine. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, võib kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi tekke riskiteguriks võib olla anamneesis esinev sulfoonamiidi või penitsilliini allergia.

#### 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 ägeda neerupuudulikkuse) 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 järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Aliskireeni samaaegne kasutamine VALZAP H-ga on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidele (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

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

#### Valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

##### *Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

##### *Liitium*

AKE inhibiitorite ja tiasiidide (sh hüdroklorotiasiidi) 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*

VALZAP H kombinatsioonpreparaat võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet (nt guanetidiin, metüüldopa, vasodilataatorid, AKE inhibiitorid, ARB-id, beeta-adrenoblokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid ja reniini otsesed inhibiitorid).

##### *Pressoorsete amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)*

Võimalik on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine. Selle toime kliiniline tähtsus ei ole selge ja piisav, mis siiski 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, kui neid kasutatakse samaaegselt. Peale selle võib VALZAP H 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-süsteemi (RAS) kahekordne blokaad ARB'ide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga* Ettevaatus on vajalik ARB'ide, sealhulgas valsartaan, koosmanustamisel teiste RAAS'i mõjutavate ravimitega, nagu AKE inhibiitorid või aliskireen (vt lõik 4.4).

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 ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1). Aliskireeni samaaegne kasutamine angiotensiini retseptori antagonistidega (ARB), sealhulgas valsartaan, või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.3).

### *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 transporteri OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri 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 ekspositsiooni. Nende ravimitega koosmanustamise alustamisel või lõpetamisel on vajalik hoolikas jälgimine.

### *Koostoimed puuduvad*

Koostoimeuuringutes ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid valsartaani manustamisel koos järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenoolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid. Digoksiinil ja indometatsiinil võib olla koostoimeid VALZAP H-s sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed).

## Hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

### *Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik*

*Ravimid, mis mõjutavad kaaliumisisaldust seerumis*

Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemiline toime võib suureneda koosmanustamisel kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, AKTH, amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, 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 torsades de pointes'i teket*

Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb hüdroklorotiasiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad põhjustada *torsades de pointes'* i teket, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.

### *Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid*

Samaaegsel manustamisel koos selliste ravimitega, nagu antidepressandid, antipsühhootikumid, antiepileptikumid jms, võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Nende ravimite pikaajalisel manustamisel peab olema ettevaatlik.

### *Digitaalse glükosiidid*

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad soodustada kõrvaltoimena digitaalsest 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 suurendab kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes, mis võib põhjustada hüperkaltsseemiat vastava eelsoodumusega patsientidel (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 kohandamine. Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

### *Beeta-adrenoblokaatorid ja diasoksiid*

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-adrenoblokaatoritega võib suureneha hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suureneha diasoksiidi hüperglükeemiline toime.

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

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

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

Seedetrakti motoorika vähenemise ja aeglustunud mao tühjenemise tõttu antikoliinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneha. 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 hüdroklorotiasiid, 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 saaks manustatud vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.

### *Tsütotoksilised ravimid*

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

### *Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)*

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada skeletilihaseid lõõgastavate ainete, 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 otsese veresooni laiendava toime kaudu), samaaegsel manustamisel võib ortostaatiline hüpotensioon tugevneda.

### *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 raseduse esimese trimestri ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist 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, kolju aeglustunud luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-d on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Imikuid, 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 fetoplatsetaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

#### Imetamine

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima. Seetõttu ei soovitata VALZAP H'd imetamise ajal kasutada. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Järgnevalt on organsüsteemi klasside kaupa toodud kliinilistes uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed ja laboratoorsed leiud, mida esineb sagedamini valsartaani pluss hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseeboga, ning üksikud turuletulekujärgsed teated. Ravi ajal valsartaani/hüdroklorotiasiidiga võivad



tekkida kõrvaltoimed, mida teadaolevalt esineb kummagi komponendi eraldi kasutamisel, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem esimesena, järgmise 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

<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga harv	Pearinglus
Aeg-ajalt	Paresteesia
Teadmata	Sünkoop
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Ähmane nägemine
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tinnitus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Aeg-ajalt	Köha
Teadmata	Mittekardiogeenne kopsuturse
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga harv	Diarrhõa
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Müalgia
Väga harv	Artralgia
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häired
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt	Väsimus
<b>Uuringud</b>	
Teadmata	Seerumi kusihappesisalduse suurenemine, seerumi bilirubiini ja kreatiniinisalduse suurenemine, hüpokaleemia, hüponatremia, vere uurealämmastiku 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

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Teadmata	Hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Teadmata	Muud ülitundlikkus-/allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud seerumtõbi

<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Teadmata	Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Vertiigo
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Teadmata	Vaskuliit
<b>Seedetrakti häired</b>	
Aeg-ajalt	Kõhuvalu
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Teadmata	Angioödeem, nahalööve, pruuritus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerupuudulikkus

*Tabel 3. Hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus*

Hüdroklorotiasiidi on laialdaselt kasutatud palju aastaid, sageli suuremates kui VALZAP H's sisalduvates annustes. Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud tiasiiddiureetikume, sh hüdroklorotiasiidi monoterapijana saanud patsientidel:

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, luuüdi puudulikkus
Teadmata	Aplastiline aneemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	Ülitundlikkusreaktsioonid
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Hüpokaleemia, vere lipiidisisalduse suurenemine (peamiselt suuremate annuste kasutamisel)
Sage	Hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüperurikeemia
Harv	Hüperkalteemia, hüperglükeemia, glükosuuria ja diabeedi korral esineva metaboolse seisundi halvenemine
Väga harv	Hüpokloreemiline alkaloos
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Harv	Depressioon, unehäired
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Harv	Peavalu, pearinglus, paresteesia
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv	Nägemishäired
Teadmata	Äge suletudnurga glaukoom
<b>Südame häired</b>	
Harv	Südame rütmihäired
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Posturaalne hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga harv	Respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	Isutus, kerge iiveldus ja oksendamine
Harv	Kõhukinnisus, ebamugavustunne seedetraktis, diarröa

Väga harv	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	Intrahepaatiline kolestaas või ikterus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Teadmata	Neerufunktsiooni häired, äge neerupuudulikkus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Urtikaaria ja teised nahalööbe vormid
Harv	Fotosensibilisatsioon
Väga harv	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, naha erütematoosse luupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosse luupuse reaktiveerumine
Teadmata	Multiformne erüteem
<b>Lihaskoe ja sidemete kahjustused</b>	
Teadmata	Lihasspasmid
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Sage	Impotentsus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Teadmata	Püreeksia, asteenia

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Valsartaani üleannustamise tagajärjel võib tekkida väljendunud hüpotensioon, mis võib viia teadvuse hägunemise, tsirkulatoorse kollapsi ja/või šoki tekkeni. Lisaks võivad hüdroklorotiasiid-komponendi üleannustamisest tekkida järgmised nähud ja sümptomid: iiveldus, somnolentsus, hüповoleemia 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 hemodialüüsi teel eemaldatav, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsil eemaldatav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, valsartaan ja diureetikum;  
ATC-kood: C09DA03

### Valsartaan/hüdroklorotiasiid

VALZAP H 80 mg/12,5 mg: 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 ≥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%).

VALZAP H 160 mg/12,5 mg: 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 monoteeraapiatega, 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 monoteeraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (41%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (54%) ja 160 mg valsartaaniga (59%).

VALZAP H kõik tugevused:

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 (Ang II) retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT<sub>1</sub>-retseptorite alatiüübile, 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 (tuntud ka kui 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.

Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvaltoimeid. II tüüpi diabeedi ja mikroalbuminuuriaga 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 päevas) võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord päevas) 332-I II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmine 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. *The 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 (keskmine seerumi kreatiniinisaldus = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti saama ühte valsartaani kolmest annusest (160, 320 või 640 mg üks kord päevas) 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 südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna 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 südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga 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 AKE-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> koha 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 kadu uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Reniini-aldosterooni lüli vahendab angiotensiin II, seega on valsartaani samaaegsel manustamisel seerumi kaaliumisisalduse langus vähem väljendunud kui hüdroklorotiasiidi monoteraapia puhul.

## **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<sub>max</sub>) 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 seerumialbumiiniga.

#### *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). Kontsentratsioonikõvera aluse piirkonna keskmine suurenemine 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 peamiselt muutumatul kujul. Terminaalses eritumisfaasis on hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg keskmiselt 6...15 tundi. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ja üks kord ööpäevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

### *Patsientide erigrupid*

#### *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 võrreldes noorte tervete vabatahtlikega.

#### *Neerukahjustus*

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsiooni soovitatud annuseid ei ole vaja muuta patsientidel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega (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 korral on hüdroklorotiasiidi keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC väärtused tõusnud ning eritumine uriiniga vähenenud. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel on täheldatud hüdroklorotiasiidi AUC kolmekordset tõusu. Raske neerukahjustusega patsientidel on täheldatud 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 valsartaan-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalselt 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 (nefropaatia koos tubulaarse basofiiliaga, plasma uurea- ja kreatiini- ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, uriinimahu suurenemine ja elektrolüütide sisalduse tõus uriinis 30 mg/kg/päevas valsartaani + 9 mg/kg/päevas hüdroklorotiasiidi manustamisel rottidele ja 10 + 3 mg/kg/päevas 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/päevas rottidel ja 30 + 9 mg/kg/päevas 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 maolimaskestast kahjustust (alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas). Kombinatsioon viis ka neerudes aferentsete arterioolide hüperplaasia tekkimiseni (annused 600 + 188 mg/kg/päevas rottidel ja alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas 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/päevas) 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/päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 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  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Sorbitool (E420)  
Magneesiumkarbonaat  
Preželatiniseeritud tärklis  
Povidoon K-25  
Naatriumstearüülfumaraat  
Naatriumlaaurüülsulfaat  
Krospovidoon (Kollidon CL)

*Tableti kate:*

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos  
Talk  
Makrogool 6000  
Indigokarmiin (E132)  
Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30° C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

PVC/PE/PVDC (Triplex)/alumiinium blister.  
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

80 mg/12,5 mg: 666409  
160 mg/12,5 mg: 666609

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015**