

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

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

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Valpress Comp 80/12,5 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg valsartan og 12,5 mg hýdróklórótíazíð.  
Valpress Comp 160/12,5 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg valsartan og 12,5 mg hýdróklórótíazíð.  
Valpress Comp 160/25 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg valsartan og 25 mg hýdróklórótíazíð.

Hjálparefni: Hver Valpress Comp 80/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 29.72 mg laktósa og 0.25 mg lesítín (inniheldur soja olíu).  
Hver Valpress Comp 160/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 71.94 mg laktósa og 0.50 mg lesítín (inniheldur soja olíu).  
Hver Valpress Comp 160/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 59.44 mg laktósa og 0.50 mg lesítín (inniheldur soja olíu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Valpress Comp 80/12,5 mg: Bleikar, sporöskjulaga, kúptar filmuhúðaðar töflur, 11 x 5,8 mm, merktar “V” á öðrum fleti og “H” á hinum.  
Valpress Comp 160/12,5 mg: Rauðar, sporöskjulaga, kúptar filmuhúðaðar töflur, 15 x 6 mm, merktar “V” á öðrum fleti og “H” á hinum.  
Valpress Comp 160/25 mg: Appelsínugular, sporöskjulaga, kúptar filmuhúðar töflur, 15 x 6 mm, merktar “V” á öðrum fleti og “H” á hinum.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### *Háþrýstingur*

Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension):

Valpress Comp 80/12,5 mg (samsetning með föstum skammti; 80 mg valsartan/12,5 mg hýdróklórótíazíð) er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum þar sem ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með valsartan eða hýdróklórótíazíði einu sér.

Valpress Comp 160/12,5 mg (samsetning með föstum skammti; 160 mg valsartan/ 12,5 mg hýdróklórótíazíð) og Valpress Comp 160/25 mg (samsetning með föstum skammti; 160 mg valsartan/25 mg hýdróklórótíazíð) er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum þar sem ekki næst nægilega góð stjórn á blóðþrýstingi með valsartan einu sér.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

### **Valpress Comp 80/12,5 mg:**

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla á dag (80 mg valsartan/12,5 mg hýdróklórótíazíð). Ráðleggja má einstaklingsbundna aðlögun skammta með hvorum þætti. Ef það er klínískt mikilvægt má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á föstu skammtasamsetninguna. Nota má valsartan hýdróklórótíazíð handa sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með valsartan eða hýdróklórótíazíði einu sér.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif Valpress Comp 80/12,5 mg sjást innan 2-4 vikna.

### **Valpress Comp 160/12,5 mg:**

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla á dag (160 mg valsartan/12,5 mg hýdróklórótíazíð). Ráðleggja má einstaklingsbundna aðlögun skammta með hvoru efni fyrir sig. Sé það klínískt mikilvægt má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á föstu skammtasamsetninguna. Nota má valsartan hýdróklórótíazíð handa sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með valsartan 160 mg einu sér.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif Valpress Comp 160/12,5 mg sjást innan 2-4 vikna.

### **Valpress Comp 160/25 mg:**

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla á dag (160 mg valsartan/25 mg hýdróklórótíazíð). Ráðleggja má einstaklingsbundna aðlögun skammta með hvoru virka efninu fyrir sig. Nota má valsartan hýdróklórótíazíð handa sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með valsartan einu sér og eru með þanbilsþrýsting (diastolic blood pressure)  $\geq 100$  mm Hg eftir meðferð með valsartan 160 mg. Meðferð skal ávallt hafin með lægri styrkleikanum, valsartan 160 mg/hýdróklórótíazíð 12,5 mg og haldið áfram í að minnsta kosti 4-8 vikur áður en meðferð með valsartan 160/hýdróklórótíazíð 25 mg er hafin. Mælt er með því að stilla sérstaklega af skammt hvors virka efnisins fyrir sig.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif Valpress Comp 160/25 mg sjást innan 4-8 vikna. Ef ekki sjást nein viðbótaráhrif sem skipta máli, að þeim tíma liðnum, skal íhuga að minnka skammtinn og hefja meðferð með öðru blóðþrýstingslækkandi lyfi til viðbótar.

Lyfið má taka óháð máltíðum en taka ætti töflurnar inn með vökva.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með vægt til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín-úthreinsun  $\geq 30$  ml/mín.).

#### *Skert lifr starfsemi*

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skerta lifr starfsemi, án gallteppu, ætti skammtur valsartans ekki að fara yfir 80 mg. Hámarksskammtur af valsartan hýdróklórótíazíði er því ein 80/12,5 mg filmuhúðuð tafla á dag (80 mg valsartan og 12,5 mg hýdróklórótíazíð) handa þessum sjúklingum. Því á ekki að nota valsartan hýdróklórótíazíð 160/12,5 mg eða 160/25 mg fyrir þennan sjúklingahóp.

#### *Aldraðir:*

Nota má valsartan hýdróklórótíazíð 80/12,5 mg, 160/12,5 mg og 160/25 mg óháð aldri sjúklinga.

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

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun valsartan hýdróklórótíazíð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Því er ekki mælt með notkun valsartan hýdróklórótíazíð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

## 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir valsartan, hýdróklórótíazíði, öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður, soja olíu, jarðhnetu olíu eða einhverjum af hjálparefnum.
- Alvarlega skert lifr starfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.

- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins < 30 ml/mín.), þvagþurrð (anuria) og sjúklingar í blóðskilun.
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6.).
- Verulegur kalíum- eða natríumskortur, kalsíumhækkun í blóði og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi (hyperuricaemia) með einkennum.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### *Breytingar á söltum í sermi*

Gæta skal varúðar við samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín, o.fl.) og gera skal tíðar mælingar á kalíum. Kalíumskortur hefur komið fram við meðhöndlun með tíazíð þvagræsilyfjum. Tíðar mælingar á kalíumgildum í sermi eru ráðlagðar.

Natríum- og klóríðlækkun í blóði hefur komið fram við meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum. Tíazíð auka útskilnað á magnesíum í þvagi sem getur leitt til lækkunar á magnesíum í sermi. Tíazíð þvagræsilyf minnka útskilnað á kalsíum. Þetta getur leitt til hækkunar á kalsíumþéttni í sermi.

Eins og hjá öllum sjúklingum á þvagræsilyfjameðferð þarf reglubundið eftirlit með blóðsöltum í sermi að fara fram á viðeigandi tímapunktum.

##### *Natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál*

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum ætti að fylgjast vel með einkennum um natríumskort og/eða minnkaðs blóðrúmmáls. Aðvörunareinkenni um natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál eru: Munnþurrkur, þorsti, slappleiki, sinnuleysi, deyfð, vöðvaverkir eða krampar, vöðvaþreyta, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraðtaktur og meltingartruflanir svo sem ógleði eða uppköst.

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

##### *Sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða annað ástand sem örvar renín-angiótensín-aldósterón kerfið*

Hjá sjúklingum þar sem starfsemi nýrna gæti byggt á virkni renín-angiótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun), hefur meðferð með ACE hemlum (angiotensín converting enzyme inhibitors) verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu og mjög sjaldan bráðri nýrnabilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun á valsartan hýdróklórótíazíð hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun. Því er ekki hægt að útiloka að hemlun á renín-angiótensín-aldósterón kerfinu geti tengst skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki á að gefa þessum sjúklingum valsartan hýdróklórótíazíð.

##### *Nýrnaslagæðarþrengsli*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun valsartan hýdróklórótíazíð hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum- eða báðum megin og hjá sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Aukning getur orðið á þvagefni í blóði og kreatíníni í sermi hjá þessum sjúklingahópi. Vegna þessa á ekki að gefa þessum sjúklingum lyfið til meðhöndlunar á háþrýstingi.

##### *Nýrnaígræðsla*

Engin reynsla er af öryggi við notkun valsartan hýdróklórótíazíð hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Því á ekki að gefa þessum sjúklingum valsartan hýdróklórótíazíð til meðhöndlunar á háþrýstingi.

### *Aldósterónheilkenni*

Ekki ætti að meðhöndla sjúklinga með aldósterónheilkenni með valsartan hýdróklórótíazið þar sem sjúkdómurinn hefur áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

### *Ósæðar- og míturlokupregngli, hjartavöðvakvilli*

Eins og með öll önnur æðavíkkandi lyf, ætti að gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregngli eða hjartavöðvakvilla með þrengingu.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín. (sjá kafla 4.3).

Mælt er með reglulegu eftirliti kalíumgildum í sermi, kreatíni og þvagsýru hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem nota valsartan hýdróklórótíazið.

### *Skert lifr starfsemi*

Hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skerta lifr starfsemi án gallteppu ætti að nota valsartan hýdróklórótíazið 80 mg/12,5 mg með varúð. Skammtur valsartans ætti ekki að fara yfir 80 mg. Hámarksskammtur af Valpress Comp 80 mg/12,5 mg er því ein filmuhúðuð tafla á dag (80 mg valsartan og 12,5 mg hýdróklórótíazið) handa þessum sjúklingum.

Ekki skal nota valsartan hýdróklórótíazið 160 mg/12,5 mg og 160 mg/25 mg handa sjúklingum með skerta lifr starfsemi (sjá kafla 4.2).

### *Rauðir úlfar*

Skýrt hefur verið frá versnun eða endurvakningu á rauðum úlfum við gjöf tíazið þvagræsilyfja.

### *Þjóðfræðilegur mismunur*

Eins og með aðra ACE hemla eða angiótensín II viðtaka blokka hefur valsartan minni blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af afrískum uppruna heldur en öðrum sjúklingum, hugsanlega vegna að lág renin-gildi eru tíðari hjá þeldökkum einstaklingum með háþrýsting.

### *Aðrar efnaskiptatruflanir*

Þvagræsilyf af flokki tíaziða geta breytt sykurþoli og hækkað gildi kólesteróls, þríglýseríða og þvagsýru.

### *Meðganga:*

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

### *Almenn atriði*

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um ofnæmi fyrir öðrum angiótensín II viðtaka blokkum.

Ofnæmi fyrir hýdróklórótíaziði er líkleggra hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Lyfið inniheldur laktósa, sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið inn.

Lyfið inniheldur lesítín, ef ofnæmi er til staðar fyrir jarðhnetum eða sojabáunum skal ekki nota lyfið.

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

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Valsartan hýdróklórótíazíð getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Lítíum: Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á þéttni lítíums í sermi og eiturverkunum, við samhliða notkun ACE hemla og tíazíða. Engin reynsla er af samhliða notkun valsartans og lítíums. Því er ráðlagt að fylgjast með þéttni lítíums sermi ef það er notað samhliða.

Lyf sem geta hækkað kalíumgildi eða valdið blóðkalíumhækkun: Gæti ætti varúðar við samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið kalíumþéttni (ACE-hemlar, heparín, ciclosporín) og gera ætti tíðar mælingar á kalíum (sjá kafla 4.4).

Eftirfarandi milliverkanir geta hugsanlega komið fram vegna tíazíðþáttar valsartan hýdróklórótíazíð:

Lyf sem tengjast lækkun á kalíum og kalíumskorti í blóði (t.d. þvagræsilyf sem skilja út kalíum, barksterar, hægðalyf, ACTH (nýrnbarkarhvati dinguls), amfóterícín, karbenoxólón, G-penicillín, salícýlsýra og afleiður). Ef ávísá á lyfjum þessum með hýdróklórótíazíð-valsartan samsetningu, er ráðlegt að fylgjast með kalíumgildum í plasma. Þessi lyf geta aukið áhrif hýdróklórótíazíðs á kalíum í sermi (sjá kafla 4.4).

Lyf sem kalíumtruflanir hafa áhrif á: Mælt er með reglubundnu eftirliti með kalíum í sermi og hjartalínuriti þegar valsartan hýdróklórótíazíð er gefið með lyfjum sem kalíumtruflanir í sermi (t.d. digitalis glýkósíðar, lyf við hjartsláttartruflunum) hafa áhrif á og eftirtöldum lyfjum sem valda torsades de pointes (þ.á.m. ákveðin lyf við hjartsláttartruflunum), en blóðkalíumlækkun eykur líkur á torsades de pointes.

- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrókínidín, dísópyramíð).
- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amíóðarón, sótalól, defótílíð, íbútílíð).
- Nokkur lyf við geðrofi: (t.d. tíórídazín, klórprómazín, levómeprómazín, tríflúóperazín, cýamemazín, súlpíríð, súltópríð, amísúlpíríð, tíapíríð, pímozíð, halóperídól, dróperídól).
- Önnur: (t.d. beprídíl, císapíríð, dífemaníl, erýtrómýcín í æð, halófantrín, ketanserín, mízólastín, pentamídín, sparflóxacín, terfenadín, vínkamín í æð)

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

Kalsíumsölt og D-vítamín: Gjóf tíazíð þvagræsilyfja samhliða D-vítamíni eða kalsíumsöltum getur aukið á hækkun gildi kalsíums í sermi.

Lyf við sykursýki (til inntöku og insúlín): Aðlögun skammta getur verið nauðsynleg.

Beta-blokkar og díazoxíð: Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Tíazíð þvagræsilyf geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif díazoxíðs.

Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (próbenecíð, súlfínpyrazón og allópúrínól): Aðlögun á skammti lyfja við þvagsýrumigu getur verið nauðsynleg þar sem hýdróklórótíazíð getur hækkað gildi þvagsýru í sermi. Hækkun á skammti próbenecíðs eða súlfínpyrazóns getur verið nauðsynleg. Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja getur aukið tíðni ofnæmisviðbragða fyrir allópúrínóli.

Andkólínvirk lyf (t.d. atrópín, bíperíden): Andkólínvirk lyf geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíazíðgerð, að því er virðist vegna minnkunar á magahreyfingum og hægari magatæmingu.

Amínur, sem auka blóðþrýsting (t.d. noradrenalín og adrenalín): Virkni amínanna getur minnkað.

Amantadín: Tíazíð geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns.

Kólestýramín og kólestípól resín: Frásog tíazið þvagræsilyfja skerðist ef til staðar eru anjónuskipt resín.

Frumudrepandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, metótrexat): Tíazið geta minnkað útskilnað frumudrepandi lyfja um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Bólguþýðandi gígtafjaf (NSAID): Samhliða notkun bólguþýðandi gígtafjafa (t.d. salicílsýru afleiðna og indómetasíns) getur dregið úr þvagræsi- og blóðþrýstingslækkandi áhrifum tíaziðþáttar valsartan hýdróklórótíazið. Samfarandi blóðþurrð getur valdið bráðri nýrnabilun.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. túbókúrarín): Tíazið auka virkni kúrare afleiðna.

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

Tetracýklín: Samhliða notkun tetracýklína og tíazið þvagræsilyfja eykur hættu á auknu þvagefni af völdum tetracýklína. Þetta á líklega ekki við um doxýcýklín.

Áfengi, svæfingalyf og róandi lyf: Getur aukið hættuna á réttstöðublóðþrýstingsfalli.

Metýldópa: Getið hefur verið um blóðlýsublóðleysi í heimildum við samhliða notkun hýdróklórótíaziðs og metýldópa.

#### **4.6 Meðganga og brjóstgjöf**

Hýdróklórótíazið fer yfir fylgju og áhrif af tíazið þvagræsilyfjum í legi eru tengd blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýburum og geta tengst öðrum aukaverkunum sem komið hafa fram hjá fullorðnum. Ekki er mælt með notkun hýdróklórótíaziðs á meðgöngu.

Ekki er mælt með notkun angíótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Notkun angíótensín-II blokka er frábending á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

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

Vitað er að notkun angíótensín-II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá einnig kafla 5.3 Forklínískar upplýsingar). Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angíótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

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

Ef þungun verður meðan á meðferð stendur á að hætta notkun valsartan hýdróklórótíazið eins fljótt og mögulegt er.

Ekki er vitað hvort valsartan skilst út í brjóstamjólk. Valsartan skilst út í mjólk hjá rottum. Hýdróklórótíazið er skilið út í brjóstamjólk. Því mega konur með barn á brjósti ekki nota valsartan hýdróklórótíazið (sjá kafla 4.3.).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að kanna áhrif þessa lyfs á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Við akstur og notkun véla ætti að hafa í huga að stundum getur komið fram svimi eða þreyta.

## 4.8 Aukaverkanir

### *Samsetning með föstum skammti*

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og komu oftast fyrir með valsartan ásamt hýdróklórótíazíði en með lyfleysu eða tilkynnt var um með einstökum skýrslum koma fram í eftirfarandi lista, flokkaðar eftir líffærum. Aukaverkanir sem vitað er um að koma fyrir þegar hvor efnisþáttur um sig er gefinn, en hafa ekki sést í klínískum rannsóknum geta komið fyrir meðan á meðferð með valsartan hýdróklórótíazíð stendur.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni í samræmi við eftirfarandi reglur: Mjög algengar (> 1/10); algengar (> 1/100, < 1/10); sjaldgæfar (> 1/1.000, < 1/100); mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000).

### **Blóð og eitlar**

Örsjaldan koma fyrir: Blóðflagnafæð, blóðleysi.

### **Eyru og völungarhús**

Mjög sjaldgæfar: Svimi, suð fyrir eyrum.

### **Augu**

Sjaldgæfar: Óeðlileg sjón.

### **Meltingarfæri**

Algengar: Niðurgangur.

Sjaldgæfar: Ógleði, meltingartruflanir, kviðverkir.

### **Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið**

Algengar: Þreyta.

Mjög sjaldgæfar: Aukin svitamyndun.

Örsjaldan koma fyrir: Blæðing, bjúgur, hárlos.

### **Ónæmiskerfi**

Örsjaldan koma fyrir: Ofurnæmi og ofnæmisviðbrögð, sermissótt.

### **Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra**

Algengar: Nefkoxsbólga.

Sjaldgæfar: Efri loftvegasykingar, þvagrásarsýkingar, veirusýkingar, nefslímubólga.

### **Rannsóknarniðurstöður**

Sjaldgæfar: Aukin þvagsýra í sermi, aukið kreatínín og bílírúbín í blóði, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun.

### **Stoðkerfi, stoðvefur, bein**

Sjaldgæfar: Liðverkir, snúnir eða tognaðir liðir, liðagigt.

Mjög sjaldgæfar: Vöðvaþrautir (myalgia), þróttleysi í vöðvum.

### **Taugakerfi**

Sjaldgæfar: Svimi.

## **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti**

Sjaldgæfar: Hósti.

## **Húð og undirhúð**

Örsjaldan koma fyrir: Ofsabjúgur, útbrot, kláði, bólga í æðum húðar.

## **Nýru og þvaggfæri**

Sjaldgæfar: Aukin tíðni þvagliáta.

## **Hjarta og æðar**

Sjaldgæfar: Verkur fyrir brjósti.

Mjög sjaldgæfar: Lágbrýstingur.

Örsjaldan koma fyrir: Hjartsláttartruflun.

### *Viðbótarupplýsingar um hvorn efnisþátt um sig:*

Aukaverkanir sem áður hefur verið tilkynnt um varðandi annað hvort virku innihaldsefnanna geta hugsanlega átt við um valsartan hýdróklórótíazíð, jafnvel þótt þeirra hafi ekki orðið vart í klínískum rannsóknum á þessu lyfi.

### Valsartan:

Sjaldgæfar: Þróttleysi, bakverkir, tárubólga, þunglyndi, blóðnasir, svefnleysi, vöðvakrampar, skútabólga, svimi.

Mjög sjaldgæfar: Taugaverkir (neuralgia).

Örsjaldan koma fyrir: Vöðvaþrautir, maga- og garnabólga.

Einnig hafa, eftir markaðssetningu, komið fram mjög sjaldgæf tilvik af ofsabjúg, útbrotum, kláða og öðrum ofurnæmis/ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. sermissótt og æðabólga og örsjaldan hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi, í sumum tilvikum ágerðist fyrirbyggjandi skerðing á nýrnastarfsemi tímabundið.

Einstaka sinnum hefur verið tilkynnt um hækkun á lifrargildum hjá sjúklingum á meðferð með valsartan.

### Hýdróklórótíazíð:

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram hjá sjúklingum í meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða einum sér, þ.m.t. hýdróklórótíazíð, oft í stærri skömmtum heldur en í valsartan hýdróklórótíazíð.

Algengar: Ofsakláði og önnur útbrot, lystarleysi, væg ógleði og uppköst, réttstöðublóðþrýstingsfall, getuleysi.

Mjög sjaldgæfar: Ljósnaeming, hægðatregða, niðurgangur, meltingarþægindi, gallteppa (intrahepatísk) eða gula, hjartsláttartruflanir, höfuðverkur, svimi eða sundl, svefntruflanir, þunglyndi, náladofi, sjóntruflanir, blóðflagnafæð, stundum með purpura.

Koma örsjaldan fyrir: Æðabólga með drepri og drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), einkenni í húð lík rauðum úlfum (lupus erythematous-like symptoms), endurvakning á rauðum úlfum í húð, hiti, brisbólga, hvítfrumnafæð, kyrningahrap, beinmergsbæling, blóðlýsublóðleysi, ofnæmisviðbrögð, öndunarerfiðleikar, þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur.

Blóðsalta- og efnaskiptatruflanir (sjá kafla 4.4).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin reynsla er af ofskömmun með valsartan hýdróklórótíazíð. Helsta einkenni ofskömmunar valsartans gæti verið áberandi lágbrýstingur með svima, skertri meðvitund, blóðrásarbilun og/eda losti.

Að auki gætu eftirfarandi einkenni komið fram vegna ofskömmtnar hýdróklórótíazíðs þáttarins: Ógleði, svefnhöfgi, blóðþurrð (hypovolaemia) og röskun á blóðsaltajafnvægi ásamt hjartsláttartruflunum og vöðvagrömpum.

Meðhöndlun fer eftir tíma frá inntöku ásamt gerð og alvarleika einkenna, en mikilvægast er að koma jafnvægi á blóðrás.

Gefa ætti sjúklingnum nægilegt magn af lyfjakolum.

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal leggja sjúkling á bakið (supine position) og hefja strax salt og rúmmálsaukandi meðferð.

Ekki er hægt að skilja valsartan úr blóðrás með blóðskilun vegna mikillar próteinbindingar þess, en hins vegar er hægt að skilja hýdróklórótíazíð út með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín II viðtakablokkar og þvagræsilyf (valsartan og hýdróklórótíazíð); ATC flokkur: C 09 DA 03.

#### *Valsartan*

Valsartan er sértækur angíótensín II (Ang II) viðtakablokki sem er virkur við inntöku. Lyfið verkar sérhæft á AT<sub>1</sub> undirgerð viðtaka, en þekkt áhrif angíótensín II verða fyrir tilstilli hans. Aukin plasmabéttni angiotensín II, eftir blokkun á AT<sub>1</sub> viðtaka með valsartan, getur örvað óblokkaðan AT<sub>2</sub> viðtaka, sem virðist vega á móti áhrifum (counterbalance) AT<sub>1</sub> viðtakans. Valsartan sýnir ekki nein örvandi áhrif á AT<sub>1</sub> viðtaka og hefur mun meiri (um 20.000 sinnum) sækni í AT<sub>1</sub> viðtaka en í AT<sub>2</sub> viðtaka.

Valsartan blokkar ekki ACE, einnig þekkt sem kínínasi II, sem breytir angíótensín I í angíótensín II og brýtur niður bradykínín. Ekki þarf að gera ráð fyrir óæskilegum áhrifum vegna verkunar bradykíníns. Í klínískum rannsóknum þar sem valsartan var borið saman við ACE hemla, var tíðni þurrs hósta marktækt lægri (P<0,05) hjá sjúklingum sem fengu valsartan en hjá sjúklingum sem fengu ACE hemla (2,6% á móti 7,9%). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem höfðu sögu um þurran hósta í meðferð með ACE hemli, fengu 19,5% af sjúklingum sem fengu valsartan og 19,0% af sjúklingum sem fengu þvagræsilyf af flokki tíazíða hósta samanborið við 68,5% þeirra sem fengu meðferð með ACE hemli (P<0,05). Valsartan hvorki binst við né blokkar aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem þekkt er að eru mikilvæg við stjórnun á hjarta- og æðakerfi.

Notkun valsartans hjá sjúklingum með háþrýsting veldur lækkun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Hjá flestum sjúklingum koma blóðþrýstingslækkandi áhrif fram innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. eftir inntöku staks skammts. Áhrifin vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun blóðþrýstings, óháð skammtastærð, yfirleitt innan 2-4 vikna og helst í langtímameðferð. Við samhliða notkun hýdróklórótíazíðs fæst frekari lækkun á blóðþrýstingi.

#### *Hýdróklórótíazíð*

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíazíð er aðallega í fjarhlutanýrnapiplu (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að næmur viðtaki í nýrnabarki er mikilvægasti bindistaður fyrir verkun tíazíð þvagræsilyfja og hindrun á NaCl flutningi í fjarpiplu. Verkunarháttur tíazíða er með hömlun á Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> dælu, jafnvel með því að keppa um Cl<sup>-</sup> bindistað og þar með hafa áhrif á endurupptöku á blóðsöltum: - sem leiðir beint til aukins útskilnaðar á natríum og klóríði í nokkurn veginn jöfnu magni og óbeint með þvagræsíáhrifum sem minnka plasmarúmmál, sem aftur leiðir til

aukinnar virkni reníns í plasma, aldósterón seytis og kalíumtaps í þvagi, og minnkun á kalíum í sermi. Renín-aldósterón tengingunni er stjórnað af angíótensín II þannig að með samtímis gjöf á valsartan er minnkun á kalíum í sermi minni en þegar hýdróklórótíazíð er gefið eitt sér.

#### *Valsartan/hýdróklórótíazíð*

Fjölsetra, tvíblind rannsókn með slembiúrtaki og virkum samanburðarhópi leiddi í ljós að hjá sjúklingum sem ekki svöruðu hýdróklórótíazíðmeðferð komst blóðþrýstingur í eðlilegt horf (skilgreint sem þanbilsþrýstingur í sitjandi stöðu < 90 mmHg í lok rannsókna) hjá 42,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með valsartan hýdróklórótíazíð, í stöðluðu samsetningunni 80 mg valsartan/12,5 mg hýdróklórótíazíð.

Önnur slembuð, tvíblind samhlíða samanburðarrannsókn með virku lyfi hefur sýnt að staðlaða samsetningin valsartan 160 mg með hýdróklórótíazíði 12,5 mg eða 25 mg bætti stjórnun blóðþrýstings hjá stærri hluta sjúklinga heldur en meðferð með valsartani 160 mg einu sér. Enn fremur var staðlaða samsetningin með hýdróklórótíazíði 25 mg marktækt virkari en staðlaða samsetningin með minni skammtinum af hýdróklórótíazíði. Eftirfarandi svörunarhlutföll komu fram: Valsartan 160 mg: 49%, valsartan 160 mg + hýdróklórótíazíð 12,5 mg: 61,7 %, valsartan 160 mg + hýdróklórótíazíð 25 mg: 68%.

Skammtaháð blóðkalíumlækkun kom fram í klínískum samanburðarrannsóknum með valsartan + hýdróklórótíazíði. Blóðkalíumlækkun kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu hýdróklórótíazíð 25 mg en hjá þeim sem fengu hýdróklórótíazíð 12,5 mg.

Greint var frá skammtaháðum áhrifum tengdum réttstöðublóðþrýstingi hjá < 1% sjúklinga sem fengu samsetningu valsartans og hýdróklórótíazíðs. Greint var frá skammtaháðri aukningu á tíðni sundls hjá sjúklingum sem fengu meðferð með skömmtum á bilinu valsartan 80 mg + hýdróklórótíazíð 12,5 mg að valsartan 160 mg + hýdróklórótíazíð 25 mg. Í klínískri rannsókn, án samanburðar, þar sem valsartan hýdróklórótíazíð 160 mg/25 mg var gefið í 4 vikur, sjúklingum sem ekki höfðu með fullnægjandi hætti svarað meðferð með valsartan 160 mg /12,5 mg, hækkaði heildar kólesteról úr 209 í 220 mg/dl.

Gagnleg áhrif valsartan/hýdróklórótíazíð samsetningar á sjúkrahlutfall og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma er ekki þekkt. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórótíazíði minnkar áhættu hvað varðar sjúkrahlutfall og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma. Rannsóknir standa yfir á jákvæðum áhrifum valsartans og valsartan / hýdróklórótíazíð samsetningar á hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni.

## **5.2 Lyfjahlvörf**

### *Valsartan*

Frásog valsartans eftir inntöku er hratt þó magnið sem frásogast sé mjög mismunandi. Heildaraðgengi fyrir valsartan er að meðaltali 23%. Lyfjahlvörf valsartans gerast í mörgum veldisföllum (multiexponential decay kinetics) ( $t_{1/2\alpha}$  < 1 klst. og  $t_{1/2\beta}$  um 9 klst.).

Lyfjahlvörf valsartans eru línuleg fyrir það skammtabil sem hefur verið rannsakað. Það verður engin breyting á lyfjahlvörfum valsartans við endurtekna lyfjagjöf og lítil uppsöfnun þegar það er gefið einu sinni á dag. Plasmapéttni reyndist vera svipuð hjá körlum og konum.

Valsartan er mikið bundið próteinum í sermi (94-97%), aðallega albúminu. Dreifingarrúmmál við jafnvægi er um 17 l. Úthreinsun úr plasma er tiltölulega hæg (um 2 l/klst.) samanborið við blóðflæði um lifur (um 30 l/klst.). Valsartan er aðallega útskilið á óbreyttu formi í galli og þvagi. Við eðlilegan gauklasiunarhraða (120 ml/mín.) er úthreinsun um nýru um 30% af heildarúthreinsun úr plasma. Hýdroxýumbrotsefni hefur greinst í plasma í litlum styrk (minna en 10% af AUC valsartans). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt. Eftir inntöku er 83% skilið út í hægðum og 13% í þvagi, að mestu sem óbreytt lyfið.

Þegar valsartan er gefið með mat, minnkar flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) um 48%, en síðar eða u.þ.b. 8 klst. eftir lyfjagjöf er styrkur valsartans í plasma sá sami, óháð því hvort lyfið er tekið með eða án matar. Þessi minnkun í AUC er samt sem áður ekki tengd klínískt marktækri minnkun á verkun lyfsins.

#### *Hýdróklórótíazíð*

Frásög hýdróklórótíazíðs eftir inntöku er hratt ( $t_{max}$  um 2 klst.), með svipaða frásögseiginleika fyrir efnið bæði í upplausn og töflum. Lyfjahvörfum dreifingar og útskilnaðar hefur almennt verið lýst sem brothvarfi samkvæmt veldisfalli (bi-exponential decay function) með helmingunartímann 6-15 klst.

Aukning í meðal AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta sem eru á lækningalegu bili. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórótíazíðs við endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar skammtar eru gefnir einu sinni á dag. Sýnilegt dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórótíazíð er bundið prótein í sermi (40-70%), aðallega albúmíni. Hýdróklórótíazíð safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í styrk sem jafngildir 1,8 sinnum því jafnvægisgildi sem er í plasma.

Aðgengi (absolute bioavailability) hýdróklórótíazíðs er 60-80% eftir inntöku, þar sem yfir 95% af frásöguðum skammti er útskilinn óbreyttur í þvagi.

Bæði hefur verið greint frá því að gjöf með mat auki og minni aðgengi hýdróklórótíazíðs samanborið við gjöf á fastandi maga. Þessi áhrif eru lítil og hafa litla klíníska þýðingu.

#### *Valsartan/hýdróklórótíazíð*

Aðgengi hýdróklórótíazíðs minnkar um 30% þegar það er gefið samtímis valsartan. Áhrif á lyfjahvörf valsartans þegar hýdróklórótíazíð er tekið samtímis eru ekki mikil. Þessi milliverkun hefur engin áhrif á samtímis notkun valsartans og hýdróklórótíazíðs þar sem samanburðarrannsóknir hafa sýnt fram á augljós blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru meiri en þegar lyfin eru gefin ein sér eða þegar lyfleysa er gefin.

#### *Sérstakir hópar*

##### *Aldraðir*

Eitthvað hærri styrkur valsartans í plasma kom fram hjá nokkrum öldruðum sjúklingum samanborið við yngri sjúklinga; ekki hefur þó verið sýnt fram á að þetta hafi klínískt gildi.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn úthreinsun hýdróklórótíazíðs sé minnkuð hjá bæði heilbrigðum og eldri sjúklingum með háþrýsting samanborið við yngri heilbrigða sjálfboðaliða.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga ráðlagða skammta af valsartan hýdróklórótíazíð fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun 30-70 ml/mín.

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun valsartan hýdróklórótíazíð hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og sjúklingum sem eru í blóðskilun. Valsartan er mikið próteinbundið og því ekki útskilið með blóðskilun, hins vegar er hægt að skilja út hýdróklórótíazíð með blóðskilun.

Úthreinsun hýdróklórótíazíðs um nýru samanstendur af hlutlausri síun og virkri seytingu um nýrnapiplur. Eins og búast má við fyrir efni sem er nánast eingöngu útskilið um nýru, hefur nýrnastarfsemi mikil áhrif á lyfjahvörf hýdróklórótíazíðs (sjá kafla 4.3).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Í lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum með væga (n=6) til miðlungs (n=5) skerta lifrarstarfsemi kom fram u.þ.b. tvöföldun á gildum fyrir AUC og  $C_{max}$  fyrir valsartan miðað við heilbrigða sjálfboðaliða. Ekki á að nota valsartan hýdróklórótíazíð 160/12,5 mg eða 160/25 mg fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.2).

Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun valsartan hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota valsartan hýdróklórótíazíð handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf hýdróklórótíazíðs.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Hugsanleg eituráhrif af valsartan/hýdróklórótíazíð samsetningu til inntöku voru rannsökuð hjá rottum og silkiöpum í allt að 6 mánuði. Niðurstöður sýndu ekki ástæðu til að hætta notkun á lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

Breytingar sem samsetningin olli í langvinnum eiturefnafræðilegum rannsóknum eru mjög líklega af völdum valsartan þáttarins.

Nýrun voru eiturefnafræðileg marklíffæri og voru áhrifin meiri hjá silkiöpum en rottum. Samsetningin olli nýrnaskemmdum (nýrnakvilla með nýrnapiplulútsækni (tubular basophilia), aukningu á þvagefni og kreatíníni í plasma og kalíum í sermi, aukningu á þvagmagni og blóðsöltum í þvagi eftir 30 mg/kg/dag af valsartan + 9 mg/kg/dag af hýdróklórótíazíði hjá rottum og 10 + 3 mg/kg/dag hjá silkiöpum), líklega vegna breytinga á blóðflæði nýrna.

Stórir skammtar af valsartan/hýdróklórótíazíð samsetningu ollu lækkun í gildum rauðra blóðfrumna (fjölda rauðra blóðkorna, blóðrauða, blóðskila, frá 100 + 31 mg/kg/dag hjá rottum og 30 + 9 mg/kg/dag hjá silkiöpum).

Í silkiöpum komu í ljós skemmdir á magaslímu (frá 30 + 9 mg/kg/dag).

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

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi  
Laktósi  
Natríum krosskarmellósi  
Póvidón  
Talkúm  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða

### *Filmuhúð*

#### Valpress Comp 80/12,5 mg:

Pólývinýl alkóhól

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Makrógol 3350

Lesítín (inniheldur soja olíu)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Svart járnnoxíð (E172)

#### Valpress Comp 160/12,5 mg:

Pólývinýl alkóhól

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Makrógol 3350

Lesítín (inniheldur soja olíu)

Rautt járnnoxíð (E172)

Sunset yellow FCF Aluminium lake (E110)

#### Valpress Comp 160/25 mg:

Pólývinýl alkóhól

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Makrógol 3350

Lesítín (inniheldur soja olíu)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Svart járnnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Enginn þekktur.

## **6.3 Geymsluþol**

Þynnupakkning: 30 mánuðir.

Glös: 36 mánuðir

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærra hitastig en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

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

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

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

13. júní 2008

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

13. júní 2008