

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 80 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 80 mg/12,5 mg filmdrasjert tablett inneholder 80 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/12,5 mg filmdrasjert tablett inneholder 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/25 mg filmdrasjert tablett inneholder 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 80 mg/12,5 mg filmdrasjert tablett inneholder 29,72 mg laktosemonohydrat og 0,25 mg lecitin (inneholder soyaolje).

Hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/12,5 mg filmdrasjert tablett inneholder 71,94 mg laktosemonohydrat, 0,50 mg lecitin (inneholder soyaolje) og 0,56 mg paraoransje FCF (E110).

Hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/25 mg filmdrasjert tablett inneholder 59,44 mg laktosemonohydrat og 0,50 mg lecitin (inneholder soyaolje).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 80 mg/12,5 mg: Rosa, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, 11 x 5,8 mm, merket med "V" på den ene siden og "H" på den andre.

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/12,5 mg: Røde, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, 15 x 6 mm, merket med "V" på den ene siden og "H" på den andre.

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/25 mg: Oransje, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, 15 x 6 mm, merket med "V" på den ene siden og "H" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis med fast dosekombinasjon er indisert til pasienter som ikke har tilstrekkelig blodtrykkkontroll med valsartan eller hydroklortiazid i monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 80 mg/12,5 mg, Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/12,5 mg eller Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/25 mg er én filmdrasjert tablett daglig. Individuell dosetitrering av enkeltkomponentene anbefales. I hvert tilfelle bør opptitrering av de enkelte komponentene til neste dose følges for å redusere faren for hypotensjon og andre bivirkninger. Når det er klinisk hensiktsmessig, kan direkte overgang fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes hos pasienter der adekvat blodtrykkskontroll ikke oppnås med monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid, forutsatt at den anbefalte dosetitreringssekvensen for de enkelte komponentene følges.

Den kliniske responsen på Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis bør evalueres etter påbegynt behandling, og hvis blodtrykket forblir ukontrollert kan dosen økes ved å øke én av komponentene til en maksimumsdose av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis på 320 mg/25mg.

Den antihypertensive effekten er i betydelig grad tilstede innen 2 uker. Maksimal effekt oppnås innen 4 uker hos de fleste pasientene. Hos enkelte pasienter kan det imidlertid være nødvendig med 4–8 ukers behandling. Dette bør tas med i betraktningen ved dosetitrering.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ≥ 30 ml/min). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 mL/min) og anuri (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, bør ikke dosen med valsartan overskride 80 mg (se pkt. 4.4). Det er ikke nødvendig å justere hydroklortiazid dosen for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. På grunn av valsartan komponenten er Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon eller med biliær cirrhose og kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis er ikke anbefalt brukt hos barn og ungdom under 18 år da det ikke foreligger data om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis kan tas med eller uten mat og bør administreres med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor valsartan, hydroklortiazid, andre sulfonamidderiverte legemidler, soyaolje, jordnøttolje eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.

- Samtidig bruk av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis og legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forandringer i serumelektrolytter

Valsartan

Samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin) anbefales ikke. Kaliumnivået bør overvåkes ved behov.

Hydroklortiazid

Hypokalemi er rapportert ved behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid. Hyppig kontroll av serumkalium anbefales. Behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, er forbundet med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, øker utskillelsen av magnesium i urin, noe som kan føre til hypomagnesemi. Kalsiumutskillelsen reduseres av tiaziddiuretika. Dette kan føre til hyperkalsemi.

På samme måte som alle pasienter som behandles med diuretika, skal regelmessige målinger av serumelektrolytter utføres med passende intervaller.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Pasienter som behandles med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, bør følges opp med tanke på kliniske symptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser.

Ved alvorlig hyponatremi og/eller væskemangel, f.eks. hos pasienter som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme i sjeldne tilfeller etter behandlingsstart med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis. Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandlingsstart med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis.

Pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt eller andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvor nyrefunksjonen er avhengig av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), er behandling med angiotensin-aldosteron-hemmere (ACE) forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi og, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt og/eller død. Evaluering av pasienter med hjertesvikt eller etter hjerteinfarkt bør alltid inkludere vurdering av nyrefunksjon. Bruken av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis hos pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt har ikke blitt etablert.

Det er dermed ikke utelukket at på grunn av hemningene til renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan bruken av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis også bli assosiert med nyresvikt.

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis bør ikke brukes hos disse pasientene.

Nyrearteriastenose

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis bør ikke brukes til behandling av hypertensjon hos pasienter som har unilateral eller bilateral nyrearteriastenose eller stenose av arterien til én gjenværende nyre, siden blodurea og serumkreatinin kan øke hos slike pasienter.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis siden renin-angiotensinsystemet deres ikke er aktivert.

Aorta- og mitralklaffstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som med alle andre vasodilatorer, er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralstenose, eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.2). Regelmessig overvåking av serumkalium, kreatinin og urinsyrenivå er anbefalt når Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nyretransplantasjon

Det foreligger ingen erfaring med sikker bruk av valsartan/hydroklortiazid hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, bør Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis brukes med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 5.2). Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma.

Angioødem i anamnesen

Angioødem, som omfatter hevelse i strupehodet og glottis, forårsaker luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med valsartan. Noen av disse pasientene har tidligere opplevd angioødem med andre legemidler inkludert ACE-hemmere. Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis bør umiddelbart seponeres hos pasienter som utvikler angioødem, og Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis bør ikke gis igjen (se pkt. 4.8).

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert valsartan (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør valsartan/hydroklortiazid avsluttes og adekvat overvåking initieres inntil symptomene er helt borte.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, har blitt rapportert å forverre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Andre metabolske forstyrrelser

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan endre glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetikere vil dosejustering av insulin eller perorale hypoglykemiske midler kunne bli nødvendig. Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serumkalsium uten kjente forstyrrelser av kalsiummetabolismen. Markert hyperkalsemi kan være et tegn på underliggende hyperparatyroidisme. Behandling med tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensitivitet

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivetsreaksjon oppstår under behandling, anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister (AIIRA) bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er fastslått bør behandlingen med AIIRA stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Generelt

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor andre angiotensin-II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi og astma.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomene inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulære smerter, og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter at behandling er påbegynt med et legemiddel. Ubehandlet akutt-trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap.

Den primære behandlingen er å utvikle hydroklortiazid så raskt som mulig. Rask medisinsk eller kirurgisk behandling kan være nødvendig dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer som gjør at man kan utvikle akutt trangvinkelglaukom kan inkludere en historie med sulfonamid- eller penicillinallergi.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respirasjonstoksisitet

Svært sjeldne, alvorlige tilfeller av akutt respirasjonstoksisitet, inkludert akutt respiratorisk distressyndrom (ARDS), er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikles vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Begynnende symptomer inkluderer dyspné, feber, nedsatt lungefunksjon og hypotensjon. Behandling med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis skal avsluttes og

passende behandling gis dersom ARDS-diagnose mistenkes. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Lecitin

Pasienter som er overfølsomme for jordnøtter (peanøtter) eller soya må ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 160 mg/12,5 inneholder også paraoransje FCF (E110), som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner relatert til både valsartan og hydroklortiazid

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

Reversible økninger i serum litiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig administrering av litium med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller tiazider, inkludert hydroklortiazid. Risikoen for litiumtoksisitet kan antagelig økes ytterligere med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis. Dersom det blir nødvendig å kombinere disse, anbefales overvåking av litiumkonsentrasjonen i serum.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Andre antihypertensiva

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis kan øke effekten til andre legemidler med antihypertensive egenskaper (f.eks. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister, betablokkere, kalsiumkanalblokkere og direkte reninhemmere [DRIer]).

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)

Mulig nedsatt respons på pressor-aminer. Den kliniske betydningen av denne effekten er usikker og ikke tilstrekkelig til å utelukke bruk.

Ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDer), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag og ikke-selektive NSAIDer

NSAIDer kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid ved samtidig administrering. Dessuten kan samtidig bruk av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis og NSAID-er føre til en forverring av nyrefunksjonen og en økning i serumkalium. Derfor anbefales overvåking av nyrefunksjonen ved begynnelsen av behandlingen, i tillegg til at pasienten bør være tilstrekkelig hydrert.

Interaksjoner relatert til valsartan

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med AII-reseptorantagonister, ACE - hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre stoffer som kan føre til økte kaliumnivåer

Hvis et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses å være nødvendig i kombinasjon med valsartan, anbefales overvåking av kaliumplasmanivåene.

Transportører

In vitro data indikerer at valsartan er et substrat av den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1/OATP1B3 og den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent. Samtidig administrering av hemmere av opptakstransportøren (f.eks. rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportøren (f.eks. ritonavir) kan øke den systemiske eksponeringen for valsartan. Utvis forsiktighet ved oppstart eller seponering av samtidig behandling med slike legemidler.

Ingen interaksjon

I legemiddelinteraksjonsstudier av valsartan har det ikke blitt funnet klinisk signifikante interaksjoner med valsartan eller med noen av følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin og indometacin kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis (se interaksjoner relatert til hydroklortiazid).

Interaksjoner relatert til hydroklortiazid

Samtidig bruk krever forsiktighet

Legemidler som påvirker serumkaliumnivået

Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid kan økes ved samtidig bruk av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksativer, ACTH (adrenokortikotropt hormon), amfotericin, karbenoksolon, penicillin G, salisylsyre og dets derivater.

Kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom noen av disse legemidlene forskrives sammen med kombinasjonen hydroklortiazid-valsartan (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan indusere Torsades de Pointes

På grunn av risikoen for hypokalemi, skal hydroklortiazid administreres med forsiktighet når det knyttes til legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker nivået av serumnatrium

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan forsterkes ved samtidig bruk av legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Det bør utvises forsiktighet i langsiktig forvaltning av disse legemidlene.

Digitalisglykosider

Tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå som bivirkninger som fremmer forekomst av digitalis-induserte hjerterytmier (se pkt. 4.4).

Kalsiumsalter og D-vitamin

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økning av serumkalsium. Samtidig bruk av diuretika av typen tiazider med kalsiumsalter kan føre til hyperkalsemi hos pasienter predisponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyreoidisme, en malignitet eller vitamin-D-medierte tilstander) ved å øke reabsorpsjonen av rørformet kalsium.

Antidiabetika (perorale legemidler og insulin)

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risikoen for laktacidose, som indueres av en mulig funksjonell nyresvikt forbundet med hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

Legemidler brukt i behandling av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig, da hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge legemidler og andre medisinske produkter som påvirker gastrisk motilitet

Biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen kan økes av antikolinerge midler (f.eks. atropin, biperidin), tilsynelatende på grunn av en reduksjon i gastrointestinal motilitet og magetømmingshastigheten. Omvendt forventes det at prokinetiske stoffer som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika.

Amantadin

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.

Ion-utvekslingsresiner

Absorpsjonen av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, reduseres av kolestyramin eller kolestipol. Dette kan føre til subterapeutiske virkninger av tiaziddiuretika. Hvis man derimot forskyver doseringen av hydroklortiazid og resin, slik at hydroklortiazid administreres minst 4 timer før eller 4-6 timer etter administrering av resiner, ville interaksjonen muligens kunne minimeres.

Cytotoksiske legemidler

Tiazider, inkludert hydroklortiazider, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og forsterke deres myelosuppressive effekt.

Ikke-depolariserende muskelrelaxerende midler (f.eks. tubokurarin)

Tiazider, inkludert hydroklortiazider, potenserer effekten av muskelrelaxerende midler som f.eks. kurarederivater.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og giktliggende komplikasjoner.

Alkohol, barbiturater eller narkotika

Samtidig behandling med tiaziddiuretika med stoffer som også har en blodtrykkssenkende effekt (for eksempel ved å redusere den sympatiske aktiviteten i sentralnervesystemet eller direkte vasodilasjonsaktivitet) kan forsterke ortostatisk hypotensjon.

Metyldopa

Det har vært rapportert om hemolytisk anemi hos pasienter som har fått samtidig behandling med metyldopa og hydroklortiazid.

Jodkontrastmidler

Ved diuretikainduert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, særlig ved høye doser av jodpreparatet. Pasientene bør rehydreres før administrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Valsartan

Bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister (AIIRA) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AIIRA kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering overfor ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning av risikoen kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin-II-reseptorantagonister (AIIRA), men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister anses helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Hvis graviditet blir påvist bør behandling med AIIRA-er stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig bør alternativ behandling startes.

Eksponering overfor AIIRA i løpet av andre og tredje trimester er kjent å indusere human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRA i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AIIRA (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det foreligger begrenset med data fra bruk av hydroklortiazid under graviditet, særlig i første trimester. Det er ikke utført tilstrekkelig med dyreforsøk. Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid kan bruk under andre og tredje trimester av graviditeten redusere føto-placental perfusjon og forårsake føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan ved amming. Hydroklortiazid skilles ut i morsmelk. Bruk av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis er derfor ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativer med bedre etablerte sikkerhetsprofiler ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av effekten av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Når man fører kjøretøy eller bruker maskiner må man ta med i betraktningen av svimmelhet og tretthet kan oppstå i blant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og laboratoriefunn som forekommer hyppigere med valsartan pluss hydroklortiazid kontra placebo, samt enkeltstående rapporter om tilfeller etter markedsføring, er oppført etter organklasser i listen nedenfor. Kjente bivirkninger fra hver komponent gitt for seg selv, men som ikke er sett i kliniske studier, kan forekomme under behandling med valsartan/hydroklortiazid.

Bivirkninger er rangert etter frekvens, den hyppigste først, og er definert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens av bivirkninger med valsartan/hydroklortiazid

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige Dehydrering

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige Parestesi

Svært sjeldne Svimmelhet

Ikke kjent Synkope

Øyesykdommer

Mindre vanlige Uklart syn

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige Tinnitus

Karsykdommer

Mindre vanlige Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige Hoste

Ikke kjent Ikke-kardiogent lungeødem

Gastrointestinale sykdommer

Svært sjeldne Diaré

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige Myalgi

Svært sjeldne Artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent Nedsatt nyrefunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige Tretthet (fatigue)

Undersøkelser

Ikke kjent Økt urinsyre i serum, økt bilirubin i serum, økt kreatinin i serum, hypokalemi, hyponatremi, økning av blodureanitrogen, nøyтроpeni

Tilleggsinformasjon om de enkelte komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de enkelte komponentene kan være potensielle bivirkninger ved behandling med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis også, selv om de ikke er observert i kliniske studier eller i løpet av perioden etter markedsføring.

Tabell 2. Frekvens av bivirkninger med valsartan

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent Reduksjon i hemoglobin, reduksjon i hematokrit, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent Andre overfølsomhets- og allergiske reaksjoner inkludert serumsyke

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent Økning av kalium i serum, hyponatremi

Sykdommer i øre- og labyrint

Mindre vanlige Vertigo

Karsykdommer

Ikke kjent Vaskulitt

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige Magesmerter

Svært sjeldne Intestinalt angioødem

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent Økning av leverfunksjonsverdier

Hud- og underhudssykdommer

Ikke kjent Angioødem, bulløs dermatitt, utslett, pruritus

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent Nyresvikt

Tabell 3. Frekvens av bivirkninger med hydroklortiazid

Hydroklortiazid har blitt foreskrevet i stor utstrekning i mange år, ofte i høyere doser enn for Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis. Følgende bivirkninger er blitt rapportert hos pasienter som har fått monoterapi med tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid:

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Ikke kjent Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne Trombocytopeni, av og til med purpura

Svært sjeldne Agranulocytose, leukopeni, hemolytisk anemi, beinmargssvikt

Ikke kjent Aplastisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne Overfølsomhetsreaksjoner

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige Hypokalemi, blodlipider økt (i hovedsak ved høyere doser)

Vanlige Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi

Sjeldne Hyperkalsemi, hyperglykemi, glukosuri og forverring av diabetiske metabolske tilstander

Svært sjeldne Hypokloremisk alkalose

Psykiatriske lidelser

Sjeldne Depresjon, søvnforstyrrelser

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne Hodepine, svimmelhet, parestesi

Øyesykdommer

Sjeldne Nedsatt syn

Ikke kjent Koroidal effusjon, akutt trangvinkelglaukom, akutt myopi

Hjertesykdommer

Sjeldne Hjerterytmie

Karsykdommer

Vanlige Postural hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne Akutt respiratorisk distressyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige	Tap av appetitt, mild kvalme og oppkast
Sjeldne	Forstoppelse, gastrointestinalt ubehag, diaré
Svært sjeldne	Pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne	Intrahepatisk kolestase eller gulsott
---------	---------------------------------------

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent	Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt
------------	---------------------------------------

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige	Urtikaria og andre typer utslett
Sjeldne	Lyssensibilisering
Svært sjeldne	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse, kutan lupus erythematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erythematosus
Ikke kjent	Erythema multiforme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent	Pyreksi, asteni
------------	-----------------

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent	Muskelkramper
------------	---------------

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige	Impotens
---------	----------

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 OverdoseringSymptomer

Overdosering med valsartan kan føre til markert hypotensjon, som kan føre til nedsatt bevissthetsnivå, sirkulasjonskollaps og/eller sjokk. I tillegg kan følgende tegn og symptomer forekomme som et resultat av en overdose av hydroklortiazidkomponenten: kvalme, søvnighet, hypovolemi og elektrolyttforstyrrelser forbundet med hjerterytmier og muskelkramper.

Behandling

Behandlingstiltakene avhenger av tidspunktet for inntak og type og alvorlighet av symptomene. Det er svært viktig å få stabilisert den sirkulatoriske tilstanden.

Hvis hypotensjon inntreffer, bør pasienten plasseres i liggende stilling, gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Valsartan kan ikke elimineres ved hemodialyse på grunn av den sterke plasmabindingen, mens clearance av hydroklortiazid vil oppnås ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, Angiotensin-II-reseptorantagonister og diuretika, valsartan og diuretika; ATC-kode: C09D A03.

Valsartan/hydroklortiazid

I en dobbelblindet, randomisert studie med aktiv kontroll av pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12, 5 mg (14,9/11,3 mmHg) sammenlignet med hydroklortiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) og hydroklortiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (60 %) sammenlignet med hydroklortiazid 12,5 mg (25 %) og hydroklortiazid 25 mg (27 %).

I en dobbelblindet, randomisert studie med aktiv kontroll av pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med valsartan 80 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12, 5 mg (9,8/8,2 mmHg) sammenlignet med valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) og valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (51 %) sammenlignet med valsartan 80 mg (36 %) og valsartan 160 mg (37 %).

I en dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie med faktoriell design der ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid ble sammenlignet med de respektive komponentene, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12, 5 mg (16,5/11,8 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og både hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) og valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (64 %) sammenlignet med placebo (29 %) og hydroklortiazid 25 mg (41 %).

I en dobbelblindet, randomisert studie med aktiv kontroll av pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12, 5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenlignet med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (blodtrykk < 140/90 mmHg eller reduksjon av systolisk blodtrykk $\geq$ 20 mmHg eller reduksjon av diastolisk blodtrykk $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenlignet med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dobbelblindet, randomisert studie med aktiv kontroll av pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med valsartan 160 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk både med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenlignet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskjellen i blodtrykksreduksjon mellom dosene på 160/25 mg og 160/12,5 mg hadde også statistisk signifikans. I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenlignet med valsartan 160 mg (49 %).

I en dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie med faktoriell design der ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid ble sammenlignet med de respektive komponentene, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12, 5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og de respektive monoterapiene, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartan 160 mg

(12,1/9,4 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenlignet med placebo (29 %) og de respektive monoterapiene, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %) og valsartan 160 mg (59 %).

I en dobbelblindet, randomisert studie med aktiv kontroll av pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenlignet med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (blodtrykk < 140/90 mmHg eller reduksjon av systolisk blodtrykk $\geq$ 20 mmHg eller reduksjon av diastolisk blodtrykk $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenlignet med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dobbelblindet, randomisert studie med aktiv kontroll av pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med valsartan 160 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk både med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenlignet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskjellen i blodtryksreduksjon mellom dosene på 160/25 mg og 160/12,5 mg hadde også statistisk signifikans. I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenlignet med valsartan 160 mg (49 %).

I en dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie med faktoriell design der ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid ble sammenlignet med de respektive komponentene, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og de respektive monoterapiene, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) på valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenlignet med placebo (29 %) og de respektive monoterapiene, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %) og valsartan 160 mg (59 %).

Doseavhengig reduksjoner i serumkalium forekom i kontrollerte kliniske studier med valsartan + hydroklortiazid. Reduksjon i serumkalium forekom oftere hos pasienter som ble gitt 25 mg hydroklortiazid enn hos pasienter som ble gitt 12,5 mg hydroklortiazid. I kontrollerte kliniske studier med valsartan/hydroklortiazid ble den kaliumregulerende effekten av hydroklortiazid svekket av den kaliumsparende effekten til valsartan.

Det er ikke kjent om valsartan i kombinasjon med hydroklortiazid har en gunstig effekt på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Valsartan

Valsartan er en oralt aktiv og spesifikk angiotensin-II (Ang II)-reseptorantagonist. Valsartan bindes selektivt til AT₁-reseptorene som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. De økte plasmanivåene av Ang II som følger av AT₁-reseptorblokkade med valsartan, kan stimulere den ublokkerte AT₂-reseptoren, som ser ut til å motvirke effekten av AT₁-reseptoren. Valsartan viser ingen delvis agonistaktivitet på AT₁-reseptoren og har mye (ca. 20 000 ganger) større affinitet for AT₁-reseptoren enn

for AT₂-reseptoren. Valsartan er ikke kjent for å binde seg til eller blokkere andre hormonreseptorer eller ionkanaler som er kjent for å være viktige i kardiovaskulær regulering.

Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase II, som konverterer Ang I til Ang II og bryter ned bradykinin. Siden det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det usannsynlig at angiotensin II-antagonister er forbundet med hoste. I kliniske forsøk hvor valsartan ble sammelignet med en ACE-hemmer, var forekomsten av tørrhoste signifikant lavere ($P < 0,05$) hos pasienter som ble behandlet med valsartan enn hos pasienter som ble behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % kontra 7,9 %). I klinisk forsøk med pasienter med en historikk med tørrhoste under behandling med en ACE-hemmer, utviklet 19,5 % av forsøkspersonene som mottok valsartan og 19 % av de som mottok et tiaziddiuretikum tørrhoste, sammenlignet med 68,5% av de som ble behandlet med en ACE-hemmer ($P < 0,05$).

Administrasjon av valsartan til pasienter med hypertensjon resulterer i reduksjon av blodtrykket uten at pulsfrekvensen påvirkes. Hos de fleste pasientene oppnås en begynnende antihypertensiv aktivitet innen 2 timer etter administrering av én enkelt peroral dose, og maksimal blodtrykkssenkning oppnås innen 4-6 timer. Den antihypertensive effekten varer i mer enn 24 timer etter inntak. Ved gjentatt dosering oppnås maksimal blodtrykksreduksjon med enhver dose vanligvis innen 2-4 uker, og effekten opprettholdes ved langvarig behandling. Kombinert med hydroklortiazid oppnås en ytterligere signifikant reduksjon i blodtrykk.

Brå seponering av valsartan har ikke blitt assosiert med tilbakevendende hypertensjon ("rebound" hypertensjon) eller andre bivirkninger.

Hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri er valsartan vist å redusere urinutskillelsen av albumin. Studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) evaluerte reduksjonen av urinalbuminutskillelse (UAE) med valsartan (80-160 mg/dag) kontra amlodipin (5–10 mg/dag), hos 332 type 2-diabetespasienter (gjennomsnittsalder: 58 år, 265 menn) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 mikrog/min, amlodipin: 55,4 mikrog/min), normalt eller høyt blodtrykk og med bevart nyrefunksjon (blodkreatinin < 120 mikromol/l). I uke 24 var UAE redusert ($p < 0,001$) med 42 % (–24,2 mikrog/min, 95 % KI: –40,4 til –19,1) med valsartan og omtrent 3 % (–1,7 mikrog/min, 95 % KI: –5,6 til 14,9) med amlodipin til tross for omtrent like store blodtrykksreduksjon i begge grupper. Studien valsartan/hydrochlorothiazide Reduction of Proteinuria (DROP) undersøkte videre valsartans effekt på reduksjon av UAE hos 391 hypertensive pasienter (BT = 150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gjennomsnittlig = 102 mikrog/min, 20–700 mikrog/min) og bevart nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80 mikromol/l). Pasienter ble randomisert til én av 3 doser med valsartan (160, 320 og 640 mg/dag) og behandlet i 30 uker. Formålet med studien var å fastslå den optimale doseringen av valsartan for å redusere UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes. I uke 30 var den prosentvise endringen i UAE betydelig redusert med 36 % fra baseline med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 til 47 %), og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 til 54 %). Det ble konkludert med at 160–320 mg valsartan produserte kliniske relevante reduksjoner i UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes.

Annet: Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon

sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist at det finnes reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er det primære bindingssetet for tiaziddiuretikaenes virkning og for hemming av NaCl transport i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika virker ved å inhibere Na^+Cl^- transporten, muligens ved å konkurrere om bindingssetet for Cl^- og påvirker dermed mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte ved økt utskillelse av natrium og klorid i tilnærmet like mengder, og indirekte via denne diuretiske aktivitetens reduksjon av plasmavolum, med medfølgende økning i plasmareninaktivitet, økning i aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via nyrene og redusert serumkalium. Renin/aldosteron-koblingen medieres av angiotensin II, slik at ved samtidig administrasjon av valsartan vil reduksjonen i serumkalium være mindre uttalt enn ved monoterapi med hydroklortiazid.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalecellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7- 2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Valsartan/Hydroklortiazid

Systemisk tilgjengelighet av hydroklortiazid reduseres med ca. 30% ved samtidig administrering av valsartan. Valsartans kinetikk påvirkes derimot ikke i betydelig grad ved samtidig administrering av hydroklortiazid. Denne observerte interaksjonen har ingen betydning for den kombinerte bruken av valsartan og hydroklortiazid da kontrollerte kliniske studier viser en tydelig antihypertensiv effekt av kombinasjonspreparatet, som er større enn den som oppnås ved monoterapi med hvert av legemidlene, eller placebo.

Valsartan

Absorpsjon

Etter peroral administrering av kun valsartan blir maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan nådd innen 2-4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Mat reduserer eksponeringen (målt som AUC) overfor valsartan med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) med ca. 50 %, men ca. 8 timer etter dosering er imidlertid plasmakonsentrasjonene av valsartan tilsvarende for de gruppene som blir tilført mat og for de som fastet. Denne reduksjonen i AUC blir likevel ikke fulgt av en klinisk signifikant reduksjon i den terapeutiske effekten, og valsartan kan derfor gis enten med eller uten mat.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for valsartan ved "steady state" etter intravenøs administrering er ca. 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke distribueres i stor grad til vev. Valsartan er i høy grad bundet til serumproteiner (94-97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon

Valsartan biotransformerer ikke i stor grad ettersom kun ca. 20 % av dosen gjenvinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er identifisert i lave konsentrasjoner i plasma (mindre enn 10 % av valsartan AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Valsartan viser multieksponensiell eliminasjonskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ t og $t_{1/2\beta}$ ca. 9 t). Valsartan utskilles for det meste i feces (ca. 83 % av dosen) og i urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig i uforandret form. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/t og nyreclearance er 0,62 l/t (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden til valsartan er 6 timer.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter peroral dose ($t_{\max}$ ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området. Effekten av mat på absorpsjonen av hydroklortiazid er av liten klinisk betydning. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter peroral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erytrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn nivået i plasma.

Eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsakelig som uforandret legemiddel. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en halveringstid på gjennomsnittlig 6 til 15 timer i den avsluttende elimineringsfasen. Det skjer ingen endring i kinetikken til hydroklortiazid ved gjentatt dosering, og akkumulering er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Nyreclearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv utskillelse til nyretubuli.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

En noe høyere systemisk eksponering overfor valsartan ble observert hos enkelte eldre enn hos yngre personer. Dette er imidlertid ikke vist å ha noen klinisk betydning.

Det foreligger begrensede data som tyder på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på 30-70 ml/min ved anbefalt dose Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis.

Det foreligger ingen data for Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) eller for pasienter som får dialyse. Valsartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner og fjernes ikke ved dialyse, mens clearance av hydroklortiazid kan oppnås ved hjelp av dialyse.

I nærvær av nedsatt nyrefunksjon økes gjennomsnittlige maksimale plasmanivåer og AUC-verdier av hydroklortiazid og urinutskillelshastigheten reduseres. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, er en 3-folds økning av hydroklortiazid AUC observert. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er en 8-folds økning av AUC observert. Hydroklortiazid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetisk studie med pasienter med lett (n=6) til moderat (n=5) nedsatt leverfunksjon, økte eksponeringen av valsartan til om lag det dobbelte sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.2 og 4.4). Det foreligger ingen data fra bruk av valsartan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Farmakokinetikken til hydroklortiazid påvirkes ikke signifikant av leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Potensiell toksisitet ved bruk av kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid etter peroral administrering er undersøkt hos rotter og silkeaper i studier av opptil seks måneders varighet. Det ble ikke gjort funn som ekskluderer bruken av terapeutiske doser hos mennesker.

Forandringene som ble sett ved bruken av denne kombinasjonen i kroniske toksisitetsstudier skyldes mest sannsynlig valsartankomponenten. Det toksikologiske målorganet var nyren, og reaksjonen var mer uttalt hos silkeaper enn hos rotter. Kombinasjonen førte til nyreskade (nefropati med tubulær basofili, økninger i plasmaurea, plasmakreatinin og serumkalium, økninger i urinvolum og elektrolytter i urin ved doser fra 30 mg/kg/dag av valsartan + 9 mg/kg/dag av hydroklortiazid hos rotter, og ved doser fra 10 + 3 mg/kg/dag hos silkeaper), trolig pga. endret renal hemodynamikk. Disse dosene hos rotter representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en mg/m²-basis. Disse dosene hos silkeaper representerer henholdsvis 0,3 og 1,2 ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en a mg/m²-basis. (Beregningene tar utgangspunkt i en peroral valsartandose på 320 mg/dag i kombinasjon med 25 mg hydroklortiazin per dag og en pasient på 60 kg.)

Høye doser av kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid forårsaket en reduksjon i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt, fra 100 + 31 mg/kg/dag hos rotter og 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaper). Disse dosene hos rotter representerer henholdsvis 3,0 og 12 ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en a mg/m²-basis. Disse dosene hos silkeaper representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en a mg/m²-basis (beregningene tar utgangspunkt i en peroral valsartandose på 320 mg/dag i kombinasjon med 25 mg hydroklortiazin per dag og en pasient på 60 kg.)

Det ble sett skader i mageslimhinnen hos silkeaper (doser fra 30 + 9 mg/kg/dag). Kombinasjonen førte også til hyperplasi i afferente nyrearterioler (ved doser på 600 + 188 mg/kg/dag hos rotter og doser fra 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaper). Disse dosene hos silkeaper representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger den maksimale anbefalte dosen for mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en a mg/m²-basis. Disse dosene hos rotter representerer henholdsvis 18 og 73 ganger den maksimale anbefalte dosen for

mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en mg/m^2 -basis. (Beregningene tar utgangspunkt i en peroral valsartandose på 320 mg/dag i kombinasjon med 25 mg hydroklortiazin per dag og en pasient på 60 kg.)

Ovennevnte effekter skyldes trolig de farmakologiske effektene av høye valsartandoser (blokade av angiotensin-II-indusert hemming av reninfrigjøring med stimulering av reninproduserende celler) og kan også observeres ved bruk av ACE-hemmere. Disse funnene har trolig ingen relevans for bruk av terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

Kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid er ikke blitt testet med henblikk på mutagenitet, kromosomavvik eller karsinogenitet ettersom det ikke foreligger evidens for interaksjoner mellom de to substansene. Både valsartan og hydroklortiazid er imidlertid testet individuelt, hvilket ikke gav evidens for mutagenitet, kromosombrudd og karsinogenitet.

Hos rotter førte valsartandoser som var toksiske doser for moryret (600 mg/kg/dag) i løpet av de siste dagene av drektighets- og dieperioden til lavere overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (løsrielse av øremuslingen (pinna) og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger høyere enn den maksimale anbefalte dosen for mennesker på en mg/m^2 -basis (beregningene tar utgangspunkt i en peroral dose på 320 mg/dag og en pasient som veier 60 kg). Tilsvarende funn ble sett med valsartan/hydroklortiazid hos rotter og kaniner. I embryoføtale utviklingsstudier (segment II-studier) med valsartan/hydroklortiazid hos rotter og kaniner fremkom ingen evidens for teratogenitet. Det ble imidlertid observert føtotoksisitet i forbindelse med maternell toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Povidon K29-32
Talkum
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Lecitin (inneholder soyaolje) (E322)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172) (bare i styrkene 80 mg/12,5 mg og 160 mg/25 mg)
Sort jernoksid (E172) (bare i styrkene 80 mg/12,5 mg og 160 mg/25 mg)
Paraoransje FCF aluminium lake (E110) (bare i styrken 160 mg/12,5 mg)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning: 30 måneder
Tablettbeholder: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning:
Oppbevares ved høyst 30 °C.

Tablettbeholder:
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC/Alu blister:
7, 14, 28, 30, 56, 98 og 280 tabletter.

Tablettbeholder i PE:
7, 14, 28, 30, 56, 98 og 280 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

80 mg/12,5 mg: 08-6077
160 mg/12,5 mg: 08-6078
160 mg/25 mg: 08-6079

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. august 2009
Dato for siste fornyelse: 04. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

09.01.2025