

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg / 12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg / 12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg / 25 mg filmdrasjerte tabletter
Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg / 12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg / 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid
Hver tablett inneholder 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid
Hver tablett inneholder 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid
Hver tablett inneholder 320 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid
Hver tablett inneholder 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg / 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjert tablett, lys oransje, oval, svakt konveks overflate, preget med "HGH" på den ene siden og "CG" på den andre.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg / 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjert tablett, mørkerød, oval, svakt konveks overflate, preget med "HHH" på den ene siden og "CG" på den andre.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg / 25 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjert tablett, brunaktig oransje, oval, svakt konveks overflate, preget med "HXX" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg / 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjert tablett, rosa, oval, skråkantet, preget med "NVR" på den ene siden og "HIL" på den andre.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg / 25 mg filmdrasjerte tabletter

Filmdrasjert tablett, gul, oval, skråkantet, preget med "NVR" på den ene siden og "CTI" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Den fastdose-kombinasjonen som Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz utgjør, er indisert til pasienter der adekvat blodtrykkskontroll ikke oppnås med monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er én filmdrasjert tablett daglig. Dosetitrering av enkeltkomponentene anbefales. I hvert tilfelle bør opptitrering av enkeltkomponenter til neste dose følges for å redusere risikoen for hypotensjon og andre bivirkninger. Når det er klinisk hensiktsmessig, kan direkte skifte 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 enkeltkomponentene følges.

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

Den antihypertensive effekten er i betydelig grad til stede 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 må tas i betraktning ved dosetitrering.

Hvis ingen ytterligere, relevant effekt blir sett med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg / 25 mg etter 8 uker, bør behandling med et ekstra eller alternativt antihypertensivt legemiddel vurderes (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ≥ 30 ml/min). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 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). Ingen dosejustering av hydroklortiazid er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. På grunn av valsartan-komponenten er Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller med biliær cirrhose eller kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Barn

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er ikke anbefalt brukt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan tas med eller uten mat og bør tas med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- graviditet i andre og tredje trimester (pkt. 4.4 og 4.6)
- alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), anuri
- refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi

- samtidig bruk av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Endringer i serumelektrolyttene

Valsartan

Samtidig bruk med kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger eller andre midler som kan øke kaliumnivåene (heparin osv.), er ikke anbefalt. Overvåking av kaliumnivået skal foretas etter behov.

Hydroklortiazid

Hypokalemi er rapportert ved behandling med tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid. Hyppig overvåking av serumkalium anbefales.

Behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, har vært assosiert med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Det er påvist at tiazider, inkludert hydroklortiazid, øker magnesiumutskillelsen i urin, noe som kan gi hypomagnesemi. Kalsiumutskillelse reduseres med tiaziddiuretika. Dette kan resultere i hyperkalsemi.

Som for alle pasienter som behandles med diuretika, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Pasienter med natrium- og/eller volummangel

Pasienter som får tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid, må observeres for kliniske tegn på væske- eller elektrolyttforstyrrelse.

Hos pasienter med alvorlig natrium- og/eller volummangel, f.eks. pasienter som mottar høye doser med diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme i sjeldne tilfeller etter behandlingsstart med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Natrium- og/eller volummangel bør korrigeres før behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påbegynnes.

Pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt eller andre tilstander med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvor nyrefunksjonen avhenger av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), har behandling med ACE-hemmere blitt forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi og i sjeldne tilfeller med akutt nyresvikt og/eller død. Ved vurdering av pasienter med hjertesvikt eller pasienter som har hatt hjerteinfarkt bør undersøkelse av nyrefunksjon alltid inkluderes. Bruken av valsartan/hydroklortiazid hos pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt er ikke klarlagt.

På grunn av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan det dermed ikke utelukkes at bruk av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan forbindes med svekkelse av nyrefunksjonen. Valsartan/hydroklortiazid bør ikke brukes hos disse pasientene.

Nyrearteriastenose

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

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz siden reninangiotensinsystemet deres ikke er aktivert.

Aorta- og mitralstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som for andre vasodilatatorer må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon og $GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2). Regelmessig overvåking av serumkalium-, kreatinin- og urinsyrenivåer anbefales når Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nyretransplantasjon

Det foreligger ingen erfaring med sikker bruk av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, bør Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz brukes med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 5.2). Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, siden mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan fremkalle hepatisk koma.

Angioødem i anamnesen

Angioødem, inkludert hevelse av larynks og glottis, som fører til blokkering av luftveier og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge er rapportert hos pasienter som behandles med valsartan. Noen av disse pasientene har tidligere opplevd angioødem ved bruk av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og behandling med valsartan/hydroklortiazid skal ikke gjenopptas (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 avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Systemisk lupus erytematosus

Det er rapportert at tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid, kan forsterke eller aktivere systemisk lupus erytematosus.

Andre metabolske forstyrrelser

Tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid, kan gi endret glukosetoleranse og øke serumnivåene av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetikere vil dosejustering av insulin eller perorale hypoglykemika kunne bli nødvendig.

Tiazider kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og gi en periodisk og lett økning i serumkalsium uten kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på underliggende hyperparatyreooidisme. Tiazider bør seponeres før paratyreoideafunksjonen utredes.

Lysfølsomhet

Det er rapportert om tilfeller av lysfølsomhetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis det forekommer lysfølsomhetsreaksjoner under behandlingen, bør behandlingen seponeres. Hvis readministrering av diuretika anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot sol eller kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AIIRAs) bør ikke startes ved graviditet. Med mindre fortsatt bruk av AIIRAs anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved påvist graviditet bør behandling med AIIRAs avsluttes umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig, bør alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Generelt

Forsiktighet må utvises hos pasienter som tidligere har vist overfølsomhet overfor andre angiotensin II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid forekommer oftere hos pasienter med allergi og astma.

Koroidal effusjon, akutt myopi og akutt trangvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som fører til koroidal effusjon med defekt i synsfelt, akutt forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomene omfatter akutt redusert synsskarphet eller øyesmerter og opptrer vanligvis timer til uker etter oppstart av behandlingen. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Primær tiltak er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes dersom det intraokulære trykket forblir høyt. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan omfatte kjent sulfonamid- eller penicilliallergi.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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 mistenkelige 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. Mistenkelige 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 respiratorisk toksisitet:

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

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 serumkonsentrasjonene av litium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig administrering av litium med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller tiazider, inkludert hydroklortiazid. Siden renal clearance av litium reduseres av tiazider kan risikoen for

litiumtoksisitet antagelig økes ytterligere ved behandling med valsartan/hydroklortiazid. Hvis kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumnivåene av litium.

Samtidig bruk som krever varsomhet

Andre antihypertensiva

Kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid kan øke effekten til andre legemidler med antihypertensive egenskaper (f.eks. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hemmere, AR-blokkere, betablokkere, kalsiumkanalblokkere og DR-hemmere).

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin og adrenalin)

Mulig redusert respons på pressoraminer. Den kliniske betydning av denne effekten er usikker og ikke tilstrekkelig til å utelukke slik bruk.

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

NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten til både angiotensin II-antagonister og hydroklortiazid ved samtidig administrering. Videre kan samtidig bruk av valsartan/hydroklortiazid og NSAIDs føre til 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 AR-blokkere, 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, kaliumholdige salterstatninger og andre stoffer som kan føre til økte kaliumnivåer

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

Transportører

In vitro data tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1/OATP1B3 og den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (f.eks. rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (f.eks. ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan. Forsiktighet bør utvises 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 noen av følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin og indometacin kan reagere med hydroklortiazidkomponenten i Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz (se interaksjoner relatert til hydroklortiazid).

Interaksjoner relatert til hydroklortiazid

Samtidig bruk som krever varsomhet

Legemidler som påvirker serumnivået av kalium

Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid kan øke ved samtidig administrering av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksativer, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G, salisylsyre og derivater.

Hvis disse legemidlene skal forskrives med hydroklortiazid/valsartan-kombinasjonen, anbefales overvåking av kaliumplasmanivåene (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan fremkalle Torsades de Pointes

På grunn av risikoen for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i forbindelse med legemidler som kan fremkalle Torsades de Pointes, spesielt antiarytmika klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker serumnivået av natrium

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan bli forsterket ved samtidig administrering av legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Det bør utvises forsiktighet ved langvarig administrering av disse legemidlene.

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan forekomme som uønskede effekter og utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4).

Kalsiumsalter og vitamin D

Administrering av tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan forsterke økningen i serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika og kalsiumsalter kan forårsake hyperkalsemi hos pasienter som er predisponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyreoidisme, malign sykdom eller vitamin-D-mediert tilstand) ved at tubulær reabsorpsjon av kalium øker.

Antidiabetika (orale legemidler og insulin)

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig.

Metformin må brukes med forsiktighet på grunn av risikoen for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid

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

Legemidler som brukes til behandling av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke urinsyrenivået i serum. Økning i dosen av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid, kan øke insidensen av hypersensitivetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge midler og andre legemidler som påvirker gastrisk motilitet

Biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen kan økes av antikolinerge midler (f.eks. atropin, biperiden), tilsynelatende på grunn av en reduksjon i gastrointestinal motilitet og magetømmingshastigheten. Omvendt er det forventet at prokinetiske legemidler som cisaprid, kan redusere biotilgjengeligheten til tiazid-diuretika.

Amantadin

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

Ionebytter-resiner

Absorpsjonen av tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid, blir redusert av kolestyramin eller kolestipol. Dette kan føre til sub-terapeutiske effekter av tiaziddiuretika. Å forskyve administreringen av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid blir administrert minst 4 timer før eller 4-6 timer etter resiner, vil muligens minimere interaksjonen.

Cytotoksiske midler

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

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

Tiazider, blant annet hydroklortiazid, forsterker effekten av skjelettmuskel-relakserende midler, som kurarederivater.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og komplikasjoner av typen urinsyregikt.

Alkohol, barbiturater eller narkotika

Samtidig administrering av tiaziddiuretika og substanser som også har en blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved å redusere det sympatiske sentralnervesystemets aktivitet eller direkte vasodilaterende aktivitet) kan forsterke ortostatisk hypotensjon.

Metyldopa

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

Jodholdige kontrastmidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Valsartan

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

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en svakt økt risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ingen kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen ved bruk av angiotensin II-reseptorhemmere (AIIRAs), men en lignende risiko kan finnes for denne klassen av legemidler. Med mindre fortsatt bruk av AIIRAs anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AIIRAs i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket ossifikasjon av kraniet) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt angiotensin II-reseptorantagonister under svangerskapet (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av hydroklortiazid hos gravide kvinner, særlig i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placentabarrieren. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanismer kan bruk i andre og tredje trimester kompromittere føtal-placental perfusjon og forårsake føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Amming

Det foreligger ingen informasjon angående bruk av valsartan under amming. Hydroklortiazid skilles ut i morsmelk. Bruk av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er ikke anbefalt ved amming. Det anbefales å bruke alternative behandlinger med bedre etablerte sikkerhetsprofiler under amming, spesielt ved amming av et nyfødt eller prematurt spedbarn.

Fertilitet

Effekten av valsartan eller hydroklortiazid på fertiliteten er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen valsartan/hydroklortiazid har på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bilkjøring eller håndtering av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå fra tid til annen.

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. Bivirkninger som er påvist med hver av komponentene gitt individuelt, men som ikke er observert i kliniske studier, kan forekomme under behandling med valsartan/hydroklortiazid.

Bivirkninger er rangert etter frekvens, den hyppigste først, og er definert som følger: 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 ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens av bivirkninger med valsartan/hydroklortiazid

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige	Dehydrering
----------------	-------------

Nevrologiske sykdommer

Svært sjeldne	Svimmelhet
---------------	------------

Mindre vanlige	Parestesi
----------------	-----------

Ikke kjent	Synkope
------------	---------

Øyesykdommer

Mindre vanlige	Tåkesyn
----------------	---------

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	Fatigue
Undersøkelser	
Ikke kjent	Økning av urinsyre i serum, økning av bilirubin og kreatinin i serum, hypokalemi, hyponatremi, økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, nøytropeni

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene

Tidligere rapporterte bivirkninger med en av enkeltkomponentene kan også være potensielt uønskede bivirkninger ved bruk av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, selv om dette ikke er observert i kliniske studier eller i 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-/allergiske reaksjoner, blant annet serumsyke (serumsykdom)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Ikke kjent	Økning av serumkalium, 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	Økte 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 forskrevet i stor utstrekning i mange år, ofte i høyere doser enn for Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Følgende bivirkninger er blitt rapportert hos pasienter som har fått monoterapi med tiaziddiuretika, blant annet hydroklortiazid:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni, enkelte ganger med purpura
Svært sjeldne	Agranulocytose, leukopeni, hemolytisk anemi, benmargssvikt
Ikke kjent	Aplastisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige

Vanlige

Sjeldne

Svært sjeldne

Psykiatriske lidelser

Sjeldne

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne

Øyesykdommer

Sjeldne

Ikke kjent

Hjertesykdommer

Sjeldne

Karsykdommer

Vanlige

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige

Sjeldne

Svært sjeldne

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige

Sjeldne

Svært sjeldne

Ikke kjent

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige

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

Ikke kjent

Overfølsomhetsreaksjoner

Hypokalemi, forhøyede blodlipider (hovedsakelig ved høyere doser)

Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi

Hyperkalsemi, hyperglykemi, glykosuri og forverret diabetisk metabolsk tilstand

Hypokloremisk alkalose

Depresjon, søvnforstyrrelser

Hodepine, svimmelhet, parestesi

Svekket syn

Akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusion

Hjertearytmier

Postural hypotensjon

Respirasjonsbesvær, inkludert pneumonitt og lungeødem

Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

Tap av appetitt, mild kvalme og oppkast

Forstoppelse, gastrointestinalt ubehag, diaré

Pankreatitt

Intrahepatisk kolestase eller gulsott

Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt

Urtikaria og andre typer utslett

Fotosensitivitet

Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse, kutan lupus erytematosus-lignende reaksjoner, gjenaktivering av kutan lupus erytematosus

Erythema multiforme

Pyreksi, asteni

Muskelspasmer

Impotens

Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)*

* 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 Overdosering

Symptomer

Overdose med valsartan kan føre til markert hypotensjon, noe som kan føre til nedsatt bevissthetsnivå, sirkulasjonskollaps og/eller sjokk. I tillegg kan følgende tegn og symptomer forekomme som resultat av en overdose av hydroklortiazidkomponenten: kvalme, søvnløshet, hypovolemi og elektrolyttforstyrrelser forbundet med hjerterytmie og muskelspasmer.

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 og 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: angiotensin II-antagonister og diuretika, valsartan og diuretika.
ATC kode: C09DA03.

Valsartan/hydroklortiazid

I en dobbeltblindet, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk BT med kombinasjonen av 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 pasienter som responderte (diastolisk BT < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/ hydroklortiazid 80 / 12,5 mg (60 %) sammenlignet med hydroklortiazid 12,5 mg (25 %) og hydroklortiazid 25 mg (27 %).

I en dobbeltblindet, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med valsartan 80 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk BT med kombinasjonen av 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 BT < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/ hydroklortiazid 80 / 12,5 mg (51 %) sammenlignet med valsartan 80 mg (36 %) og valsartan 160 mg (37 %).

I en dobbeltblindet, 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 BT 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 BT < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/ hydroklortiazid 80 / 12,5 mg (64 %) sammenlignet med placebo (29 %) og hydroklortiazid (41 %).

I en dobbeltblindet, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk BT med kombinasjonen av 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 (BT < 90 mmHg eller SBT-reduksjon $\geq$ 20 mmHg eller DBT-reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160 / 12,5 mg (50 %) sammenlignet med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dobbeltblindet, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med valsartan 160 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk BT både med kombinasjonen av 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 BT-reduksjoner mellom dosene på 160 / 25 mg og 160 / 12,5 mg var også statistisk signifikante. I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk BT < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160 / 25 mg (68 %) og 160 / 12,5 mg (62 %) sammenlignet med valsartan 160 mg (49 %).

I en dobbeltblindet, 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 BT med kombinasjonen av 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 BT < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med 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 dobbeltblindet, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med valsartan 320 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk BT både med kombinasjonen av valsartan/hydroklortiazid 320 / 25 mg (15,4 / 10,4 mmHg) og valsartan/hydroklortiazid 320 / 12,5 mg (13,6 / 9,7 mmHg) sammenlignet med valsartan 320 mg (6,1 / 5,8 mmHg). Forskjellen i systolisk BT-reduksjon mellom dosene på 320 / 25 mg og 320 / 12,5 mg var også statistisk signifikante. I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk BT < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 320 / 25 mg (75 %) og 320 / 12,5 mg (69 %) sammenlignet med valsartan 320 mg (53 %).

I en dobbeltblindet, 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 BT med kombinasjonen av valsartan/hydroklortiazid 320 / 12,5 mg (21,7 / 15,0 mmHg) og 320 / 25 mg (24,7 / 16,6 mmHg) sammenlignet med placebo (7,0 / 5,9 mmHg) og de respektive monoterapiene,

dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (11,1 / 9,0 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (14,5 / 10,8 mmHg) og valsartan 320 mg (13,7 / 11,3 mmHg). I tillegg var det en betydelig større prosentandel av pasienter som responderte (diastolisk BT < 90 mmHg eller reduksjon $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 320 / 25 mg (85 %) og 320 / 12,5 mg (83 %) sammenlignet med placebo (45 %) og de respektive monoterapiene, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %) og valsartan 320 mg (69 %).

Doseavhengige 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 kaliumreduserende effekten til hydroklortiazid dempet av den kaliumsparende effekten til valsartan.

Gunstige effekter av valsartan i kombinasjon med hydroklortiazid når det gjelder kardiovaskulær mortalitet og morbiditet, er foreløpig ikke kjent. 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. Den virker selektivt på AT₁-reseptorundertypen, som er ansvarlig for de kjente virkemåtene til angiotensin II. Det økte plasmanivåene av Ang II som følger av reseptorblokkering av AT₁ 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 (rundt 20 000 ganger) større affinitet til AT₁-reseptoren enn til AT₂-reseptoren. Det er ikke kjent at valsartan bindes til eller blokkerer andre hormonreseptorer eller ione kanaler av betydning for kardiovaskulær regulering.

Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase II, som konverterer Ang I til Ang II og degraderer bradykinin. Siden det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensiering av bradykinin eller substans P, er det usannsynlig at angiotensin II-antagonister forbindes med hosting. I kliniske forsøk hvor valsartan ble sammenlignet 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 kliniske forsøk med pasienter med en historikk med tørrhoste under behandling med en ACE-hemmer, opplevde 19,5 % av forsøkspersonene som mottok valsartan, og 19,0 % av de som mottok et tiazidbasert vanndrivende middel, hoste 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 oppstår 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 24 timer etter dosering. Under gjentatt dosering oppnås maksimal blodtrykksreduksjon med en hvilken som helst 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 eller andre bivirkninger.

Hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri har 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 µg/min, amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller høyt blodtrykk og med bevart nyrefunksjon (blodkreatinin < 120 µmol/l). I uke 24 var UAE redusert ($p < 0,001$) med 42 % (–24,2 µg/min, 95 % KI: –40,4 til –19,1) med valsartan og omtrent 3 % (–1,7 µg/min, 95 % KI:

–5,6 til 14,9) med amlodipin til tross for lignende blodtrykksreduksjonsverdier i begge grupper. Studien Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) undersøkte videre effekten av valsartan ved redusering av UAE hos 391 hypertensive pasienter (BT = 150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gjennomsnittlig = 102 µg/min, 20–700 µg/min) og bevart nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80 µmol/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.

Andre: 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 reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er det primære bindingssetet for tiaziddiuretikaenes aktivitet og hemming av NaCl transport i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika hemmer transporten av Na⁺Cl⁻, 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 aldosteronsekresjonen, økt kaliumtap via nyrene og redusert serumkalium. Renin/aldosteron-koblingen medieres av angiotensin II, slik at ved samtidig administrering 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 imidlertid 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) for valsartan med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) med ca. 50 %. Ca. 8 t etter dosering er imidlertid plasmakonsentrasjonene av valsartan tilsvarende for de gruppene som blir tilført mat og for de som faster. Denne reduksjonen i AUC er likevel ikke fulgt av en klinisk signifikant reduksjon i den terapeutiske effekten, og valsartan kan derfor gis enten med eller uten mat.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Valsartan viser multiekspONENTIELL eliminasjonskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ t og $t_{1/2\beta}$ ca. 9 t). Valsartan elimineres hovedsakelig i avføring (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig i uforandret form. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/t og nyreclearance 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 av gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området. Effekten av mat på hydroklortiazid-absorpsjonen har ingen eller 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 i nivået i plasma.

Eliminasjon

Hydroklortiazid blir eliminert hovedsakelig som uendret legemiddel. Hydroklortiazid blir eliminert fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminasjonsfasen. Kinetikken til hydroklortiazid blir ikke endret ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved administrering 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 for valsartan ble observert hos enkelte eldre pasienter enn hos yngre pasienter. Dette er imidlertid ikke vist å ha noen klinisk betydning.

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på 30–70 ml/min ved anbefalt dose Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz.

Det foreligger ingen data for Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz hos 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.

Ved nedsatt nyrefunksjon øker det gjennomsnittlige maksimale plasmanivået og AUC-verdien for hydroklortiazid, og urinutskillelsen blir redusert. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert 3 ganger høyere AUC for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert 8 ganger høyere AUC. Hydroklortiazid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetisk studie med pasienter med mildt (n = 6) til moderat (n = 5) nedsatt leverfunksjon, økte eksponeringen for valsartan til omtrent det dobbelte sammenlignet med hos friske frivillige (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dokumentasjon mangler for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Farmakokinetikken til hydroklortiazid påvirkes ikke signifikant av leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den potensielle toksisiteten av kombinasjonen valsartan-hydroklortiazid etter peroral administrering, ble evaluert hos rotter og silkeaper i studier med varighet i opptil seks måneder. Det fremkom ingen funn som ville ha utelukket bruk av terapeutiske doser hos mennesker.

Endringene som har oppstått fra kombinasjonen i studiene for kronisk toksisitet, har mest sannsynlig blitt forårsaket av valsartankomponenten. Det toksikologiske målorganet var nyrene, og reaksjonen var mer uttalt hos silkeaper enn hos rotter. Kombinasjonen førte til nyreskade (nefropati med tubulær basofili, økninger i plasmaurea, plasmakreatinin og serumkalium, økt urinvolum og elektrolytter i urin ved doser fra 30 mg/kg/dag valsartan + 9 mg/kg/dag 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 til 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 til mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en mg/m²-basis. (Beregningene tar utgangspunkt i en peroral valsartandose på 320 mg/dag i kombinasjon med 25 mg hydroklortiazid per dag og en pasient på 60 kg.)

Høye doser av kombinasjonen valsartan + hydroklortiazid forårsaket en reduksjon i røde blodcelleparametere (antall røde blodlegemer, hemoglobin, hematokrit, doser 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 til mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en mg/m²-basis. Disse dosene hos silkeaper representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en mg/m²-basis. (Beregningene tar utgangspunkt i en peroral valsartandose på 320 mg/dag i kombinasjon med 25 mg hydroklortiazid 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 til mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en mg/m²-basis. Disse dosene hos rotter representerer henholdsvis 18 og 73 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid på en mg/m²-basis. (Beregningene tar utgangspunkt i en peroral valsartandose på 320 mg/dag i kombinasjon med 25 mg hydroklortiazid 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 observeres også 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 mutagenisitet, kromosomavvik eller karsinogenitet ettersom det ikke foreligger bevis på interaksjoner mellom de to substansene. Både valsartan og hydroklortiazid er imidlertid testet separat for mutagenisitet, kromosombrudd og karsinogenitet, med negative funn.

Hos rotter førte valsartandoser som var toksiske for mordyret (600 mg/kg/dag) i løpet av de siste dagene av svangerskapsperioden og dieperioden, til lavere overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (ytterøreadskillelse og ørekanalåpning) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker basert på mg/m² (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 var det ingen bevis på teratogenisitet. Det ble imidlertid observert føtotoksisitet i forbindelse med maternell toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Krospovidon

Magnesiumstearat

Kolloidal vannfri silika

Drasjering

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg

Hypromellose

Makrogol 8000

Talkum

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/12,5 mg:

Hypromellose
Makrogol 8000
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/25 mg:

Hypromellose
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/12,5 mg:

Hypromellose
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg:

Hypromellose
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg, 160 mg/ 12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg og 320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter:

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg og 160 mg/25 mg
filmbrasjerte tabletter:

Blisterpakninger av PVC/PVDC/AL

Blisterpakninger av PVC/PE/PVDC/AL

Blisterpakninger av PA/AL/PVC/AL

Blisterpakninger med 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280
filmbrasjerte tabletter.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/12,5 mg, og 320 mg/25 mg filmbrasjerte tabletter:

Blisterpakninger av PVC/PVDC/AL

Blisterpakninger av PA/AL/PVC/AL

Blisterpakninger med 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280
filmbrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN.

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

80 mg/12,5 mg: 09-6720

160 mg/12,5 mg: 09-6721

160 mg/25 mg: 09-6722

320 mg/12,5 mg: 09-6723

320 mg/25 mg: 09-6724

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

05.10.2010 / 28.04.2016

10. OPPDATERINGSDATO

23.01.2025