

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 320 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

1 tablett inneholder 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoffer med kjent effekt: hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/12,5 mg filmdrasjert tablett inneholder 156,38 mg laktosemonohydrat og 1,01 mg lecitin (inneholder soyaolje).

Hver Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/25 mg filmdrasjert tablett inneholder 143,88 mg laktosemonohydrat og 1,01 mg lecitin (inneholder soyaolje).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter: Rosa, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, 18,9 x 7,5 mm, merket med "V" på den ene siden og "H" på den andre.

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter: Gul, oval, bikonveks filmdrasjert tablett, 18,9 x 7,5 mm, med delestrek på den ene siden og skråkantet, merket med "V" på den ene siden og "H" på den andre.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Den faste dosekombinasjonen i Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis er indisert til pasienter der adekvat blodtrykkskontroll ikke oppnås med monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én filmdrasjert tablett Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/12,5 mg eller én Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 320 mg/25 mg én gang daglig. Dosetitrering av enkeltkomponentene anbefales. I hvert enkelt 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 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 enkeltkomponentene følges.

Den kliniske responsen på Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis bør evalueres etter påbegynt behandling, og hvis blodtrykket forblir ukontrollert, kan dosen økes ved å øke en av komponentene til en maksimumsdose av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 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 med i betraktningen ved dosetitrering.

Hvis ingen relevant tilleggseffekt blir sett med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 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 pasientgrupper

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). Ingen dose justering av hydroklortiazid er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. På grunn av valsartankomponenten, er Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon eller med biliær cirrose 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 under 18 år, da det ikke foreligger data om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, eller andre sulfonamidderivater 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 ml/min/1,73 m²) (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 assosiert med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, øker utskillelsen av magnesium i urin, noe som kan medføre hypomagnesemi. Kalsiumutskillelsen reduseres av tiaziddiuretika. Dette kan medføre 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. 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 av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), er behandling med angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere assosiert med oliguri og/eller progressiv azotemi og, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt og/eller død.

Ved vurdering av pasienter med hjertesvikt eller pasienter som har hatt hjerteinfarkt bør undersøkelse av nyrefunksjon alltid inkluderes. Det foreligger ikke adekvat klinisk erfaring med bruk av valsartan/hydroklortiazid hos pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt. Det kan derfor ikke utelukkes at behandling med valsartan/hydroklortiazid kan være assosiert med svekkelse av nyrefunksjonen pga. legemidlets hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis bør ikke brukes hos disse pasientene.

Nyrearteriestenose

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

Primær hyperaldosteronisme

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

Aorta- og mitralklaffstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som med 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 urinsyrenivåer anbefales 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 siden mindre forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan medføre hepatisk koma.

Angioødem i anamnesen

Angioødem, inkludert hevelse av strupehodet 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/Hydrochlorthiazid Actavis skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og behandling med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 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/hydroklortiazid avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Systemisk lupus erythematosus

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

Andre metabolske forstyrrelser

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke 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 serum kalsium uten kjente forstyrrelser av kalsiummetabolismen. Markert hyperkalsemi kan være et tegn på underliggende hyperparatyreooidisme. Behandling med tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyreoideafunksjonen.

Fotosensitivitet

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivitetsreaksjon 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 (AIIRAs) 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 AIIRAs 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, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarpheit eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

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 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 respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungeviktsyndrom (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/Hydrochlorthiazid Actavis seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått 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 peanøtter eller soya, må ikke bruke dette legemidlet (se pkt. 4.3).

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon relatert til både valsartan og hydroklortiazid

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

Reversible økninger i serumkonsentrasjonene av litium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig bruk 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/Hydrochlorthiazid Actavis. Hvis kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumnivåene av litium.

Samtidig bruk krever forsiktighet

Andre antihypertensiva

Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis kan øke effekten til andre legemidler med antihypertensive egenskaper (f.eks. guanetidin, metyldopa, kardilaterende midler, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister, betablokkere, kalsiumkanalblokkere og direkte reninhemmere [DR1er]).

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-steroid 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. Dessuten kan samtidig bruk av valsartan/hydroklortiazid og NSAIDs 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.

Interaksjon 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, kaliumholdige salterstatninger og andre stoffer som kan øke kaliumnivået

Hvis et legemiddel 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 interagere med hydroklortiazidkomponenten i Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis (se interaksjoner relatert til hydroklortiazid).

Interaksjon relatert til hydroklortiazid

Samtidig bruk som krever forsiktighet

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium:

Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid økes av samtidig behandling med kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G, salisylsyre og derivater). Kontroll av kaliumnivået anbefales dersom noen av disse legemidlene forskrives sammen med kombinasjonen hydroklortiazid-valsartan (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 i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker serumnivå av natrium

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan forsterkes av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.

Digitalisglykosider

Tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå som bivirkninger som fremmer forekomst av digitalis-induserte hjertearrytmier (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 tiaziddiuretika med kalsiumsalter kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er pre-disponert for hyperkalsemi (f.eks. ved hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved å øke tubulær reabsorpsjon av kalsium.

Antidiabetika (perorale legemidler og insulin)

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

Metformin skal brukes med forsiktighet pga. risikoen for laktacidose, som induseres 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 som brukes til 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 (f.eks. atropin, biperiden) og andre legemidler som påvirker gastrointestinal 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. Motsatt kan man forvente at prokinetiske legemidler som cisaprid reduserer biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

Amantadin

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

Ionebytterresiner

Absorpsjonen av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid svekkes av kolestyramin eller kolestipol. Dette kan føre til suboptimal effekt av tiaziddiuretika. Ved å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4–6 timer etter administrering av resiner vil sannsynligvis interaksjonen minimeres.

Cytotoksiske legemidler

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

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

Tiazider, blant annet hydroklortiazid, potenserer effekten av muskelrelakserende midler som kurarederivater.

Ciklosporin

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

Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykksenkende effekt (f.eks. ved å redusere aktiviteten i det sympatiske sentralnervestystemet eller ved direkte kardilatasjon) kan potensere 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 jodpreparatet. 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).
--

Epidemiologiske evidens vedrørende risiko for teratogenisitet etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester av svangerskapet har ikke vært entydige. En liten risikoøkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin II-reseptor inhibitorer (AIIRAs), 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 AIIRAs stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Eksponering overfor AIIRAs i løpet av andre og tredje trimester er kjent å inducere human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket forbenning av skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AIIRAs fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AIIRAs under svangerskapet (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 krysser placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid kan bruk under 2. og 3. 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 under amming. Hydroklortiazid går over i morsmelk hos mennesker. Bruk av Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis er derfor ikke anbefalt under amming.

Alternative behandlinger med bedre etablerte sikkerhetsprofiler under amming er å foretrekke, særlig ved amming av et nyfødt eller for tidlig født barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkningen av valsartan/hydroklortiazid på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller bruk av maskiner bør en huske at svimmelhet eller tretthet noen ganger kan opptre under behandling.

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

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 (frekvens kan ikke anslås ut ifra 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	Parestesier
Ikke kjent	Synkope
Svært sjeldne	Svimmelhet

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	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 med hensyn til de enkelte komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de ulike komponentene, kan være potensielle bivirkninger ved behandling med Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis også, selv om de ikke er sett i kliniske studier eller i perioden etter markedsføringen av dette produktet.

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

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

Svært sjeldne

Abdominalsmerter

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/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, enkelte ganger med purpura

Svært sjeldne

Agranulocytose, leukopeni, hemolytisk anemi, benmargssvikt

Ikke kjent

Aplastisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne

Overfølsomhetsreaksjoner

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige

Vanlige

Sjeldne

Svært sjeldne

Hypokalemi, forhøyede serumlipider (ved behandling med høye doser)

Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi

Hyperkalsemi, hyperglykemi, glukosuri og forverring av diabetisk metabolsk tilstand

Hypokloremisk alkalose

Psykiatriske lidelser

Sjeldne

Depresjon, søvnforstyrrelser

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne

Hodepine, svimmelhet, parestesi

Øyesykdommer

Sjeldne

Ikke kjent

Synshemming

Koroidal effusjon, akutt trangvinklet glaukom, akutt myopi

Hjertesykdommer

Sjeldne

Hjertearytmier

Karsykdommer

Vanlige

Postural hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne

Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige

Sjeldne

Svært sjeldne

Manglende appetitt, mild kvalme og oppkast

Forstoppelse, gastrointestinalt ubehag, diaré

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

Sjeldne

Svært sjeldne

Urtikaria og andre typer utslett

Fotosensitivitet

Nekrotiserende vaskulitt, toksisk epidermal nekrolyse, kutan lupus erythematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erythematosus

Erythema multiforme

Ikke kjent

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent

Feber, asteni

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent

Muskelspasmer

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 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 et resultat av en overdose av hydroklortiazidkomponenten: kvalme, søvnighet, hypovolemi og elektrolyttforstyrrelser assosiert 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 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: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, Angiotensin II-reseptorblokkere (ARBs) og diuretika, valsartan og diuretika; ATC-kode: C09D A03.

Valsartan/hydroklortiazid

I en dobbeltblind, 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 dobbeltblind, 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 svekket av den kaliumsparende effekten til valsartan.

Det er ikke kjent om valsartan i kombinasjon med hydroklortiazid har 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. Den virker selektivt på AT₁-reseptorundertypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. De økte plasmanivåene av Ang II som følger av AT-reseptorblokade 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 binder seg til eller blokkerer andre hormonreseptorer eller ionekanaler 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 potensiering av bradykinin eller substans P, er det usannsynlig at angiotensin II-antagonister er forbundet med hoste. 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 tiaziddiuretikum 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. 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 Diovan 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 en reseptor i nyrebarken med høy affinitet som 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 aldosteronsekresjon, 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 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 gjenfinnes 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 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 i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området. Effekten av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har 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 elimineres hovedsakelig som uforandret legemiddel. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6–15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen uforandret i urinen. Nyreclearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv utskillelse til nyretubuli.

Spesielle pasientgrupper

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 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 en glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på 30–70 ml/min.

Det foreligger ingen data for Valsartan/Hydrochlorthiazid Actavis 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.

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskillelshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. 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/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.

Forandringer 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 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-kombinasjonen forårsaket en reduksjon i røde blodcelleparametre (erytrocytter, 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 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, kromosombrudd 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 for mordyret (600 mg/kg/dag) i løpet av de siste dagene av svangerskapsperioden og dieperioden til lavere overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (adskilling av det ytre øret og åpning av ørekanalen) 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/m^2 (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 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Laktosemonohydrat
Krysskarmelosenatrium
Povidon K29-K32
Talkum
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Drasjering:

[320/12,5 mg tabletter]
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Jernoksid, gult (E172)
Lecitin (inneholder soyaolje) (E322)
Jernoksid, rødt (E172)

[320/25 mg tabletter]
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Jernoksid, gult (E172)
Lecitin (inneholder soyaolje) (E322)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/PE/PVDC/Alu blistere: 3 år
Tablettbeholder i polyetylen: 4 år

Oppbevaringstid etter første gangs åpning av tablettbeholderen er 100 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PE/PVDC/Alu blister: Oppbevares ved høyst 25°C.
Tablettbeholder i polyetylen: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC/Alu blister.
Tablettbeholder (PE) forseglet med hurtiglokk (PE).

Pakningsstørrelser:

Blisterpakning: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter
Beholder: 100 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk, håndtering samt destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

320 mg/12,5 mg: 09-7175
320 mg/25 mg: 09-7176

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

23.08.2011 / 17.04.2016

10. OPPDATERINGSDATO

09.01.2025