

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/25 mg
filmdragerade tabletter

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg
filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg valsartan och 12,5 mg
hydroklortiazid

Varje tablett innehåller 160 mg valsartan och 12,5 mg
hydroklortiazid

Varje tablett innehåller 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid

Varje tablett innehåller 320 mg valsartan och 12,5 mg
hydroklortiazid

Varje tablett innehåller 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg
filmdragerade tabletter*

Filmdragerad tablett, ljusorange, oval, något konvexa ytor, märkt med "HGH" på ena sidan och "CG" på andra sidan

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/12,5 mg
filmdragerade tabletter*

Filmdragerad tablett, mörkröd, oval, något konvexa ytor, märkt med "HHH" på ena sidan och "CG" på andra sidan

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/25 mg
filmdragerade tabletter*

Filmdragerad tablett, brunorange, oval, något konvexa ytor, märkt med "HXH" på ena sidan och "NVR" på andra sidan

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/12,5 mg
filmdragerade tabletter*

Filmdragerad tablett, rosa, oval, avfasade kanter, märkt med "NVR" på ena sidan och "HIL" på den motsatta

*Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg
filmdragerade tabletter*

Gul, oval, avfasade kanter, filmdragerad tablett, märkt med "NVR" på ena sidan och "CTI" på andra sidan

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är ett läkemedel i fast kombination för behandling av patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är en filmdragerad tablett en gång dagligen. Dostitrering med de enskilda substanserna rekommenderas. I varje enskilt fall bör upptitrering av enstaka komponenter till nästa dos följas, för att minska risken för hypotension och andra biverkningar.

Då det är kliniskt lämpligt kan hos patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid en övergång direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas, förutsatt att den rekommenderade dostitreringssekvensen för de enskilda komponenterna följs.

Klinisk respons på Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz bör utvärderas efter det att behandlingen startats och om blodtrycket förblir okontrollerat kan dosen höjas genom att öka endera av komponenterna till en högsta dos av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz på 320 mg/25 mg.

Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor. Hos de flesta patienter, observeras maximal effekt inom 4 veckor. Men hos vissa patienter kan 4-8 veckors behandling behövas. Detta bör beaktas vid dostitrering.

Om ingen relevant, ytterligare effekt ses med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg efter 8 veckor, bör tillägg av ytterligare ett blodtryckssänkande läkemedel eller alternativt läkemedel övervägas (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) ≥ 30 ml/min). Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) och anuri (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4). Ingen justering av hydroklortiaziddosen behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Beroende på innehållet av valsartan är Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller biliär cirros och kolestas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz rekommenderas inte till barn under 18 års ålder beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan tas oberoende av måltider och ska tas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra sulfonamidderiverade läkemedel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Svårt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), anuri.
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Samtidig användning av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Elektrolytförändringar i serum

Valsartan

Samtidig medicinering med kaliumtillägg, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller andra medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

Hydroklortiazid

Hypokalemi har rapporterats under behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid. Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas.

Behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har varit förknippad med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, däribland hydroklortiazid, ökar urinutsöndringen av magnesium, vilket kan resultera i hypomagnesemi. Kalciumutsöndringen reduceras av tiaziddiuretika, vilket kan resultera i hyperkalcemi. Hos varje patient som får behandling med diuretika bör serumelektrolyter bestämmas regelbundet med lämpligt mellanrum.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Patienter som får tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, ska observeras med avseende på kliniska tecken på vätske- eller elektrolytobalans.

Hos patienter med svåra natriumförluster och/eller hos svårt dehydrerade patienter, t.ex. vid behandling med höga doser diuretika, kan i sällsynta fall symtomgivande hypotoni uppträda efter att behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påbörjas.

Patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter vars njurfunktion är beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår kronisk hjärtsvikt), har behandling med ACE-hämmare varit förknippad med oliguri och/eller progredierande azotemi och i

sällsynta fall med akut njursvikt och/eller dödsfall. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion. Användning av valsartan/hydrochlorothiazide Sandoz till patienter med svår kronisk hjärtsvikt är inte dokumenterad.

Det kan därför inte uteslutas att även användning av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz på grund av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan vara förenad med försämring av njurfunktionen. Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ska inte användas till dessa patienter.

Njurartärstenos

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ska inte användas för att behandla hypertoni hos patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller artärstenos i en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

Aorta- och mitralisklaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Liksom vid behandling med andra vasodilaterande medel ska särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisstenos eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion med $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (se avsnitt 4.2). Regelbunden

kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz används till patienter med nedsatt njurfunktion.

Njurtransplantation

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom även mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma.

Angioödem i anamnesen

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med valsartan. Vissa av dessa patienter hade tidigare fått angioödem med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare. Behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och valsartan/hydrochlorothiazide bör inte ges igen (se avsnitt 4.8).

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Andra metabola störningar

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas.

Tiazider kan minska kalciumutsöndringen i urinen och ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för bakomliggande hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utförs.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Allmänt

Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare har visat överkänslighet mot andra angiotensin II-antagonister. Patienter med allergi och astma har större sannolikhet att få överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid.

Choroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synsfältdefekt, akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar akut försämrad synskärpa eller ögonsmärter och uppträder i typiska fall inom några timmar till veckor efter behandlingsstarten. Obehandlat kan akut trångvinkelglaukom leda till permanent synnedsättning. Behandlingen är i första hand utsättning av hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket inte går att kontrollera. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara anamnes på sulfonamid- eller penicillinallergi.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som

tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner relaterade till både valsartan och hydroklortiazid

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla ökningar av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare, angiotensin II- receptorantagonister eller tiazider, däribland hydroklortiazid. Eftersom njurclearance av litium reduceras av tiazider kan troligtvis risken för litiumtoxicitet öka ytterligare med valsartan/hydroklortiazid. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

Samtidig användning kräver försiktighet

Andra blodtryckssänkande medel

Valsartan/hydrochlorothiazide kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hämmare, ARB, betareceptorblockerare, kalciumkanalblockerare och DRI, direkta reninhämmare).

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)

Responsen på pressoraminer kan möjligen vara reducerad. Den kliniska signifikansen av denna effekt är osäker och inte tillräcklig för att utesluta användning av dessa läkemedel.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX 2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten av både angiotensin II-antagonister och hydroklortiazid då de ges samtidigt. Dessutom kan samtidig användning av valsartan/hydrochlorothiazide och NSAID medföra försämring av njurfunktionen och en ökning av kalium i serum. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när behandlingen inleds, liksom adekvat hydrering av patienten.

Interaktioner relaterade till valsartan

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) med ARB, ACE-hämmare och aliskiren

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Samtidig användning rekommenderas inte

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel som innehåller kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna

Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan, rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma.

Transportproteiner

Data från studier *in vitro* visar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1/OATP1B3 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (t.ex. rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (t.ex. ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan. Iaktta därför lämplig omsorg vid insättande eller avslutande av samtidig behandling med sådana läkemedel.

Ingen interaktion

Vid läkemedelsinteraktionsstudier med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med valsartan eller någon av följande substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoxin och indometacin skulle kunna interagera med hydroklortiazidkomponenten av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz (se interaktioner relaterade till hydroklortiazid).

Interaktioner relaterade till hydroklortiazid

Samtidig användning kräver försiktighet

Läkemedel som påverkar serumkaliumnivån

Den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid kan öka vid samtidig administrering av kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, salicylsyra och derivat därav).

Om dessa läkemedel förskrivs tillsammans med kombinationen hydroklortiazid-valsartan rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes

På grund av risken för hypokalemi ska hydroklortiazid ges med försiktighet när de används samtidigt med läkemedel som kan framkalla torsades de pointes. Detta gäller särskilt antiarytmika av klass Ia och klass III samt vissa antipsykotika.

Läkemedel som påverkar serumnatriumnivån

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas vid samtidig administrering av läkemedel som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Försiktighet rekommenderas vid långtidsanvändning av dessa läkemedel.

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som oönskade effekter och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

Kalciumsalter och vitamin D

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiera ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av tiaziddiuretika och kalciumsalter kan orsaka hyperkalcemi hos predisponerade patienter (t.ex. vid hyperparatyreos, malignitet eller vitamin D-medierade tillstånd) genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

Diabetesmedel (perorala antidiabetika och insulin)

Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig.

Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Betareceptorblockerare och diazoxid

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi.

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

Läkemedel för behandling av gikt (probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t.ex atropin och biperiden), förmodligen beroende på lägre gastrointestinal motilitet och långsammare magtömningshastighet. Omvänt förväntas prokinetiska läkemedel som cisaprid minska biotillgängligheten hos tiaziddiuretika.

Amantadin

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Jonbytarresiner

Absorptionen av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, minskas av kolestyramin och kolestipol. Detta kan leda subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Genom att doseringen av hydroklortiazid och jonbytare delas upp så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av jonbytare bör denna interaktion dock kunna minimeras.

Cytotoxiska medel

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosfamid och metotrexat) och potentiera deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel (t.ex. tubokurarin)

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappande medel såsom kurarederivat.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och komplikationer av gikttyp.

Alkohol, barbiturater och narkotiska preparat

Samtidig administrering av tiaziddiuretika och andra substanser som också har en blodtryckssänkande effekt (t.ex. genom att minska aktiviteten i det sympatiska nervsystemet eller genom direkt vasodilatation) kan förstärka ortostatisk hypotoni.

Metyldopa

Enstaka fall av hemolytisk anemi hos patienter som samtidigt behandlades med metyldopa och hydroklortiazid har rapporterats.

Jodkontrastmedel

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukten. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Valsartan

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se också avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni hos fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Det finns ingen information angående användning av valsartan under amning. Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk. Därför rekommenderas inte Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz under amning. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

Effekten av valsartan eller hydrochlorothiazide på fertiliteten är inte känd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet kan förkomma.

4.8 Biverkningar

Biverkningar och laboratorieresultat som rapporterats i kliniska studier och som förekom mera frekvent med valsartan plus hydroklortiazid jämfört med placebo och enskilda rapporter efter godkännandet för försäljning presenteras nedan ordnade efter organklass. Biverkningar som är kända för de enskilda substanserna då de administreras var för sig, men som inte observerats i de kliniska studierna, kan förekomma vid behandling med kombinationen valsartan/hydroklortiazid.

Biverkningarna presenteras enligt frekvens med de vanligast förekommande först enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens av biverkningar med valsartan/hydroklortiazid

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga

Dehydrering

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket sällsynta

Yrsel

Mindre vanliga

Parestesier

Ingen känd frekvens

Synkope

Ögon

Mindre vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Ingen känd frekvens	Icke-kardiogent lungödem
Magtarmkanalen	
Mycket sällsynta	Diarré
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Myalgi
Mycket sällsynta	Artralgi
Njuror och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Trötthet
Undersökningar	
Ingen känd frekvens	Ökad halt urinsyra i serum, ökat bilirubin och kreatinin i serum, hypokalemi, hyponatremi, stegring av ureakväve i blod, neutropeni

Tilläggsinformation om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för en av de enskilda komponenterna kan potentiellt även uppträda med Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, även om de inte observerats i de kliniska studierna eller efter godkännandet för försäljning.

Tabell 2. Frekvens av biverkningar med valsartan

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni
---------------------	--

Immunsystemet

Ingen känd frekvens	Andra överkänslighets-/allergiska reaktioner, inkluderande serumsjuka
---------------------	---

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens	Ökning av serumkalium, hyponatremi
---------------------	------------------------------------

Öron och balansorgan

Mindre vanliga	Svindel
----------------	---------

Blodkärl

Ingen känd frekvens	Vaskulit
---------------------	----------

Magtarmkanalen

Mindre vanliga	Buksmärta
----------------	-----------

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden
---------------------	-------------------------------

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda
---------------------	--

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens	Njursvikt
---------------------	-----------

Tabell 3. Frekvens av biverkningar med hydroklortiazid

Förskrivning av hydroklortiazid har varit omfattande i många år, ofta i högre doser än dem som ingår i Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Följande biverkningar har

rapporterats hos patienter som behandlats med monoterapi av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid.

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni, ibland med purpura
Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Agranulocytos, leukopeni, hemolytisk anemi, benmärgssvikt Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hypokalemi, förhöjda blodfetter (främst vid högre doser)
Vanliga	Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, glykosuri och förvärrat diabetiskt metabolt tillstånd
Mycket sällsynta	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Huvudvärk, yrsel, parestesi
Ögon	
Sällsynta	Synnedstättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom, choroidal effusion

Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga	Postural hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta	Andnödssyndrom, inkluderande pneumoni och lungödem Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Aptitlöshet, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Förstoppning, besvär från magtarmkanalen, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestas eller gulsot
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Renal dysfunktion, akut njursvikt
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria och andra former av utslag
Sällsynta	Fotosensibilisering
Mycket sällsynta	Nekrotiserande vaskulit och toxis k epidermal nekrolys, kutana

	lupus erythematosus-likareaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Pyrexia, asteni
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelspasmer
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)*

* Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av valsartan kan ge uttalad hypotoni, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock. Dessutom kan följande tecken och symtom förekomma orsakade av överdosering av hydroklortiazidkomponenten: illamående, somnolens, hypovolemi och elektrolytstörningar åtföljda av hjärtarytmier och muskelkramper.

Behandling

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symtomens typ och svårighetsgrad. Det är av största vikt att cirkulationen stabiliseras.

Om hypotoni uppstår ska patienten läggas ner och salt och vätsketillägg ska ges snabbt.

Valsartan kan inte elimineras med hjälp av hemodialys på grund av dess starka bindning till plasma, medan clearance av hydroklortiazid kan uppnås med dialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, valsartan och diuretika, ATC-kod: C09D A03.

Valsartan/hydroklortiazid

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) och hydroklortiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (60 %) jämfört med hydroklortiazid 12,5 mg (25 %) och hydroklortiazid 25 mg (27 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 80 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) jämfört med valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) och valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg).

Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BP <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (51 %) jämfört med valsartan 80 mg (36 %) och valsartan 160 mg (37 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och både hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) och valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (64 %) jämfört med placebo (29 %) and hydroklortiazid (41 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie med patienter som inte kontrolleras med hydroklortiazid 12,5 mg observerades betydligt mera reducerat genomsnittligt systoliskt/diastoliskt BP med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Dessutom svarade en

signifikant större andel patienter (BP <140/90 mmHg eller SBP-minskning ≥ 20 mm Hg eller DBP-minskning ≥ 10 mm Hg) på valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie på patienter som inte kontrollerades med valsartan 160 mg observerades genomsnittligt signifikant mera reducerat systoliskt/diastoliskt BP med både kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) jämfört med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Skillnaden i BP-minskningar mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg uppnådde också statistisk signifikans. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter (diastoliskt BP <90 mmHg eller minskning ≥ 10 mm Hg) på valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) och 160/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, faktoriell designstudie som jämförde olika kombinationer av valsartan/hydroklortiazid respektive med komponenter observerades betydligt mera reducerat genomsnittligt systoliskt/diastoliskt BP med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) och 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och respektive monoterapi, d.v.s. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) och valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter (diastoliskt BP <90 mmHg eller minskning ≥ 10 mm Hg) på valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) jämfört med placebo

(29 %), och respektive monoterapi, d.v.s. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %) och valsartan 160 mg (59 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie med patienter som inte kontrollerades med valsartan 320 mg observerades signifikant större genomsnittlig systoliskt/diastoliskt BP-reducering med både kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) jämfört med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Skillnaden i systolisk blodtrycksminskning mellan doserna 320/25 mg och 320/12,5 mg uppnådde också statistisk signifikans.

Dessutom svarade en signifikant större andel patienter (diastoliskt BP <90 mmHg eller minskning ≥ 10 mm Hg) på valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) och 320/12,5 mg (69 %) jämfört med valsartan 320 mg (53 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, faktoriell designstudie som jämförde olika kombinationer av valsartan/hydroklortiazid respektive komponenter observerades betydligt större genomsnittligt systoliskt/diastoliskt BP-reduktion med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) och 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) jämfört med placebo (7,0/5,9 mmHg) och respektive monoterapi, d.v.s. hydroklortiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) och valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg).

Dessutom svarade en signifikant större andel patienter (diastoliskt BP <90 mmHg eller minskning ≥ 10 mm Hg) på valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) och 320/12,5 mg (83

%) jämfört med placebo (45 %), och respektive monoterapi, d.v.s. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %) och valsartan 320 mg (69 %).

Dosberoende reduktion av serumkalium förekom i kontrollerade kliniska studier med kombinationen valsartan/hydroklortiazid. Reduktionen av serumkalium var vanligare hos patienter som fick 25 mg hydroklortiazid än 12,5 mg. I kontrollerade kliniska studier med valsartan/hydroklortiazid försvagades hydroklortiazids kaliumsänkande effekt av valsartans kaliumsparande effekt.

Fördelaktiga effekter av kombinationen valsartan/hydroklortiazid på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet är för närvarande okända.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv och specifik angiotensin II (Ang II)-receptorantagonist. Det verkar selektivt på AT₁

-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT₁

-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT₂-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT₁-receptorn.

Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT₁-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT₁-receptorn än för AT₂-receptorn. Valsartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för kardiovaskulär reglering.

Valsartan hämmar inte ACE, även kallat kininas II, som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är det osannolikt att angiotensin II-antagonister är förknippade med hosta. I kliniska prövningar där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta signifikant ($p < 0,05$) lägre hos patienter som behandlades med valsartan (2,6 %) än hos patienter som behandlades med en ACE-hämmare (7,9 %). I en klinisk prövning på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare, förekom hosta hos 19,5 % av patienterna i prövningen som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ($p < 0,05$).

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas. Efter oral administrering av engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, vilken är maximal inom 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering uppnås i allmänhet den maximala blodtryckssänkande effekten med alla doser inom 2-4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket.

Plötslig utsättning av valsartan har inte varit förknippad med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") när det gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar.

Hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I

studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ($p < 0,001$) med 42 % (–24,2 µg/min; 95 % KI: –40,4 till –19,1) med valsartan och ca 3 % (–1,7 µg/min; 95 % KI: –5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna.

I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertonipatienter (BT=150/88 mm Hg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde=102 µg/min; 20–700 µg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebogrupper och oönskade händelser och

allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebogruppen.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika utövar främst sin effekt i njurens distala tubuli. En receptor med hög affinitet i njurbarken har visat sig vara det primära bindningsstället för tiaziddiuretikas aktivitet och hämning av NaCl-transporten i distala tubuli. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-symportern, möjligen genom att konkurrera om Cl⁻-bindningsstället, vilket i sin tur påverkar mekanismer för elektrolytreabsorptionen: direkt genom en ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär lika stor grad och indirekt genom den diuretiska verkan som reducerar plasmavolymen. Konsekvensen blir en ökad reninaktivitet i plasma, ökad aldosteronsekretion och kaliumförlust i urinen samt reduktion av kaliumnivån i serum. Renin-aldosteronsteget medieras av angiotensin II, därför ger samtidig administrering av valsartan en mindre uttalad reduktion av serumkalium än med hydroklortiazid i monoterapi.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller,

med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Valsartan/hydroklortiazid

Den systemiska tillgängligheten av hydroklortiazid reduceras med cirka 30 % då det ges tillsammans med valsartan. Kinetiken av valsartan påverkas inte nämnvärt vid samtidig administrering av hydroklortiazid. Den observerade interaktionen har ingen inverkan på användningen av kombinationen valsartan/hydroklortiazid, eftersom de kontrollerade kliniska studierna har visat en tydlig blodtryckssänkande effekt, större än den som erhålls med de båda läkemedlen var för sig eller med placebo.

Valsartan

Absorption

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 timmar efter administrering är dock desamma med eller utan födointag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av valsartan är ca 17 liter, vilket indikerar att valsartan inte distribueras i vävnaderna i så stor utsträckning. Valsartan är i hög grad bundet till serumproteiner (94–97 %), främst serumalbumin.

Metabolism

Valsartan biotransformeras inte i så stor utsträckning, eftersom endast ca 20 % av dosen återfinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma i låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

Valsartan visar multiexponentiell avtagande kinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ timme och $t_{1/2\beta}$ ca 9 timmar). Valsartan elimineras främst i feces (ca 83 % av dosen) och i urinen (ca 13 % av dosen), främst som oförändrad substans. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance ca 2 liter/timme och dess njurclearance är 0,62 liter/timme (ca 30 % av totalclearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

Hydroklortiazid

Absorption

Absorptionen av hydroklortiazid efter en oral dos är snabb ($t_{\max}$ ca 2 timmar). Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell inom det terapeutiska området. Effekten av föda på upptaget av hydroklortiazid, om någon alls, har ringa klinisk signifikans. Absolut biotillgänglighet för hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Den apparenta distributionsvolymen är 4-8 l/kg.

Hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras även i erythrocyter, cirka 3 gånger högre än i plasma.

Eliminering

Hydroklortiazid elimineras främst i form av oförändrat läkemedel. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på i genomsnitt 6-15 timmar i den terminala elimineringsfasen.

Hydroklortiazids kinetik förändras inte vid upprepade dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Över 95 % av den absorberade dosen av hydroklortiazid utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

En något högre systemisk exponering för valsartan observerades hos vissa äldre personer jämfört med yngre. Detta har dock inte visat sig ha någon klinisk betydelse.

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på 30-70 ml/min vid rekommenderad dos av Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz.

Det finns ingen dokumentation för Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz på patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och patienter som får dialys. Valsartan binds i hög grad till plasmaproteiner och kan inte elimineras med dialys, medan hydroklortiazid kan elimineras med hjälp av dialys.

Vid nedsatt njurfunktion är den genomsnittliga maximala plasmanivån och AUC-värdena för hydroklortiazid förhöjda och utsöndringen via urinen är reducerad. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hydroklortiazid är kontraindicerat till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetikstudie på patienter med lätt (n=6) till måttligt (n=5) nedsatt leverfunktion visade att exponeringen för valsartan var ungefär dubbelt så stor som för friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det finns inga tillgängliga data avseende användning av valsartan till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Leversjukdom påverkar inte farmakokinetiken av hydroklortiazid i någon betydande grad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den potentiella toxiciteten av kombinationen valsartan/hydroklortiazid vid peroral tillförsel studerades på råttor och vit silkesapa i studier på upp till sex månader. Inga fynd kom fram som kunde utesluta användning i terapeutiska doser till människa.

De förändringar som erhöles med kombinationen i långtidstoxicitetsstudier orsakades med största sannolikhet av valsartan. Det toxikologiska målorganet var njuren, med en mer uttalad reaktion hos vit silkesapa än hos råtta. Kombinationen gav upphov till njurskada (nefropati med tubulär basofili, förhöjda värden av urea i plasma, kreatinin i plasma och kalium i serum, ökning av urinvolymen och elektrolyter i urinen vid doser från 30 mg/kg/dag av valsartan + 9 mg/kg/dag av hydroklortiazid till råtta och 10 + 3 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa effekter orsakades förmodligen av ändrad renal hemodynamik. Dessa doser hos råtta motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m^2 . Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,3 respektive 1,2 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m^2 . (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Höga doser av kombinationen valsartan/hydroklortiazid gav upphov till sänkning av erythrocytindex (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit, vid doser från 100 + 31 mg/kg/dag till råtta och 30 + 9 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa doser hos råtta motsvarar 3,0 respektive 12 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m^2 . Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m^2 . (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Hos vit silkesapa observerades skador på ventrikelslemhinnan (vid doser från 30 + 9 mg/kg/dag). Kombinationen gav också upphov till hyperplasi i afferenta arterioler i njuren (vid doser från 600 + 188 mg/kg/dag hos råtta och från 30 + 9 mg/kg/dag hos vit silkesapa). Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m^2 . Dessa doser hos råtta motsvarar 18 respektive 73 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m^2 . (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Ovannämnda effekter tycks vara orsakade av den farmakologiska effekten av höga doser av valsartan (blockad av angiotensin II-inducerad hämning av reninfrisättningen med stimulering av reninproducerande celler) och uppträder också med ACE-hämmare. Dessa fynd tycks sakna relevans för användning av terapeutiska doser av valsartan på människa.

Kombinationen valsartan/hydroklortiazid har inte utvärderats med avseende på mutagenitet, kromosomskada eller karcinogenitet, eftersom inga tecken på interaktion mellan de båda substanserna föreligger. Sådana utvärderingar har dock gjorts för valsartan och hydroklortiazid var för sig, och dessa gav inte belägg för mutagenitet, kromosomskada eller karcinogenitet.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se

avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m^2 (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg). Liknande fynd har observerats för kombinationen valsartan/hydroklortiazid hos råtta och kanin. Studier av embryonal-fetal utveckling (Segment II) med valsartan/hydroklortiazid hos råtta och kanin gav inte belägg för teratogenicitet men fostertoxicitet i samband med maternell toxicitet observerades.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Magnesiumstearat.

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Dragering:

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg:

Hypromellos

Makrogol 8000

Talk

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

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

Hypromellos

Makrogol 8000

Talk

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 160 mg/25mg:

Hypromellos

Makrogol 4000

Talk

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Guld järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

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

Hypromellos

Makrogol 4000

Talk

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E 172)

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/25 mg:

Hypromellos

Makrogol 4000

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12.5 mg, -160 mg/12.5 mg, -160 mg/25 mg, -320 mg/12.5 mg, -320 mg/25 mg filmdragerade tabletter:
3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 80 mg/12,5 mg, -160 mg/12,5 mg, -160 mg/25 mg filmdragerade tabletter:
Blisterförpackningar av PVC/PVDC/AL
Blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC/AL
Blisterförpackningar av PA/AL/PVC/AL
Tillgängliga i förpackningar om: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280 filmdragerade tabletter.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 320 mg/12,5 mg, -320 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Blisterförpackningar av PVC/PVDC/AL
Blisterförpackningar av PA/AL/PVC/AL
Tillgängliga i förpackningar om: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 280 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mg/12,5 mg: 42502
160 mg/12,5 mg: 42503
160 mg/25 mg: 42504
320 mg/12,5 mg: 42505
320 mg/25 mg: 42506

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2010-12-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-18