

## Diovan® Comp

M R EF

Novartis

Filmdragerad tablett 160 mg/25 mg

(brun, oval tablett märkt med "HXH" på ena sidan och "NVR" på den andra sidan)

Angiotensin II-receptorblockerare och diuretikum

### Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Hydroklortiazid

Valsartan

### ATC-kod:

C09DA03

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Diovan® Comp** filmdragerad tablett 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg och 80 mg/12,5 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-03-24.

## Indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Diovan Comp är ett läkemedel i fast kombination för behandling av patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra sulfonamidderiverade läkemedel eller mot något hjälpämne listade i avsnitt Innehåll.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.

- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), anuri.
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Samtidig användning av Diovan Comp och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

## Dosering

### Dosering

Den rekommenderade dosen av Diovan Comp 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 blodtrycks kontroll 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 Diovan Comp 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 Diovan Comp 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.

### Diovan Comp (endast 320 mg/25 mg)

Om ingen relevant, ytterligare effekt ses med Diovan Comp 320 mg/25 mg efter 8 veckor, bör tillägg av ytterligare ett blodtryckssänkande läkemedel eller alternativt läkemedel övervägas (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

### Administreringssätt

Diovan Comp kan tas oberoende av måltider och ska tas med vatten.

### Särskilda patientgrupper

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR)  $\geq$ 30 ml/min). Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Diovan Comp kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och anuri (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt Varningar och försiktighet). Ingen dosjustering av hydroklortiazid är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Beroende på innehållet av valsartan är Diovan Comp kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller med biliär cirros och gallstas (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

### *Barn*

Diovan Comp rekommenderas inte till barn under 18 års ålder beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

## **Varningar och försiktighet**

### Elektrolytförändringar i serum

#### *Valsartan*

Samtidig medicinering med kaliumtillsätt, 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 Diovan Comp påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Diovan Comp 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 Diovan Comp till patienter med svår kronisk hjärtsvikt är inte dokumenterad.

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

### Njurartärstenos

Diovan Comp 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 Diovan Comp, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

### Aorta- och mitralisklaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

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

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min (se avsnitt Dosering). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då Diovan Comp används till patienter med nedsatt njurfunktion.

### Njurtransplantation

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning av Diovan Comp hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska Diovan Comp användas med försiktighet (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik). Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar i 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 Diovan Comp bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och Diovan Comp bör inte ges igen (se avsnitt Biverkningar).

### 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 intermitterent 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 utföres.

### Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt Biverkningar). 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 Kontraindikationer och Graviditet).

### 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 sekundärt trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och uppkommer vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust.

Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister 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 Interaktioner och Farmakodynamik).

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 hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar hydroklortiazid 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 hydroklortiazid kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt Biverkningar).

### 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 Diovan Comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

## Interaktioner

### Interaktioner relaterade till både valsartan och hydroklortiazid

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Litium*

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller tiazider, däribland hydroklortiazid. Eftersom njurclearance av litium reduceras av tiazider kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med Diovan Comp. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

#### Samtidig användning kräver försiktighet

##### *Andra blodtryckssänkande medel*

Diovan Comp kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. guanetidin, metyldopa, vasodilatorer, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister (ARB), betareceptorblockerare, kalciumflödeshämmare och direkta reninhämmare (DRI)).

##### *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)*

Respons till pressoraminer kan möjligen vara reducerat. Den kliniska betydelsen av denna effekt är osäker och inte tillräcklig för att utesluta användning av dessa.

##### *Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX 2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3g/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 Diovan Comp 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 eller 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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar 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 Diovan Comp (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 Varningar och försiktighet).

##### *Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes*

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet i samband med läkemedel som kan framkalla torsades de pointes, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III samt vissa antipsykotika.

##### *Läkemedel som påverkar serumnatriumnivån*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan intensifieras vid samtidig administrering av läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet rekommenderas vid administrering av dessa läkemedel under lång tid.

##### *Digitalisglykosider*

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

##### *Kalciumsalter och vitamin D*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av tiaziddiuretika med kalciumsalter kan orsaka hyperkalcemi hos patienter predisponerade för hyperkalcemi (t.ex. hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade tillstånd) genom att öka tubulär återabsorption 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 gastrointestinal motilitet*

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt är det förväntat att prokinetiska läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

#### *Amantadin*

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

#### *Anjonbytarresiner*

Absorption av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, minskas av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, en spridning av doseringen av hydroklortiazid och resiner så att hydroklortiazid administreras åtminstone 4 timmar innan eller 4-6 timmar efter administreringen av resiner, skulle potentiellt minimera interaktionen.

#### *Cytotoxiska medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och potentiella 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 eller narkotika*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med substanser som också har en blodtryckssänkande effekt (t.ex. genom att minska det sympatiska centrala nervsystemets aktivitet eller direkt vasodilatationsaktivitet) kan potentiella 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.

## **Graviditet**



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

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 Prekliniska uppgifter).

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

#### 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 Diovan Comp under amning. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

## Trafik

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

## 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

**Njurar och urinvägar**

Ingen känd frekvens Nedsatt njurfunktion

**Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

Mindre vanliga Trötthet

**Undersökningar**

Ingen känd frekvens Ökad halt urinsyra i serum, ökat bilirubin och kreatin 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 Diovan Comp, 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

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Ingen känd frekvens	Ökning av serumkalium, hyponatremi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga	Svindel
<b>Blodkärl</b>	
Ingen känd frekvens	Vaskulit
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Buksmärta
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Förhöjda leverfunktionsvärden
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda
<b>Njurar och urinvägar</b>	
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 Diovan Comp. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med monoterapi av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid.

**Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)**

Ingen känd frekvens Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skive pitelcancer)

**Blodet och lymfsystemet**

Sällsynta Trombocytopeni, ibland med purpura  
 Mycket sällsynta Agranulocytos, leukopeni, hemolytisk anemi, benmärgssvikt  
 Ingen känd frekvens Aplastisk anemi

**Immunsystemet**

Mycket sällsynta Överkänslighetsreaktioner

**Metabolism och nutrition**

Mycket vanliga Hypokalemi, höjda blodfetter (främst vid högre doser)  
 Vanliga Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi  
 Sällsynta Hyperkalcemi, hyperglykemi, glukosuri och försämring av metabolt diabetestillstånd  
 Mycket sällsynta Hypokloremisk alkalos

**Psykiska störningar**

Sällsynta Depression, sömnstörningar

**Central och perifera nervsystemet**

Sällsynta Huvudvärk, yrsel, parestesi

**Ögon**

Sällsynta Synnedsättning  
 Ingen känd frekvens Choroidal effusion, akut trångvinkelglaukom

**Hjärtat**

Sällsynta Hjärtarytmier

**Blodkärl**

Vanliga	Postural hypotoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt Varningar och försiktighet), andnödssyndrom inkluderande pneumonit och lungödem
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Aptitlöshet, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Förstoppning, besvär från magtarmkanalen, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestas eller gulsot
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Urtikaria och andra former av utslag
Sällsynta	Fotosensibilisering
Mycket sällsynta	Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys, kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Ingen känd frekvens	Feber, asteni
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Muskelkramp
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Impotens

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

## 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 muskelkramp.

### 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.

## Farmakodynamik

## Valsartan/hydroklortiazid

### 80 mg/12,5 mg endast:

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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (64 %) jämfört med placebo (29 %) and hydroklortiazid (41 %).

### 160 mg/12,5 mg och 160 mg/25 mg endast:

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg, observerades att de genomsnittliga systoliska/diastoliska BP-sänkningarna var större med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160 mg/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 på behandlingen (BP <140/90 mmHg eller SBP minskning  $\geq 20$  mmHg eller DBP minskning  $\geq 10$  mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (50 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 160 mg observerades att de genomsnittliga systoliska/diastoliska BP-sänkningarna var större med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) jämfört med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Skillnaden i blodtrycksreduktion mellan 160 mg/25 mg och 160 mg/12,5 mg-doser nådde också statistisk signifikans. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BP <90 mmHg eller sänkning  $\geq 10$  mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (68 %) och 160 mg/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, faktoriell design studie som jämför olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent, observerades att de genomsnittliga systoliska/diastoliska BP-sänkningarna var större med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) och 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. 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 mm Hg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BP <90 mmHg eller sänkning  $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (81 %) och valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg (76 %) jämfört med placebo (29 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %), och valsartan 160 mg (59 %).

#### 320 mg/12,5 mg och 320 mg/25 mg endast:

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 320 mg, observerades att de genomsnittliga systoliskt/diastoliska BP-sänkningarna var större med både kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg (15,4/10,4 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 320 mg/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) jämfört med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Skillnaden i sänkningen av systoliskt blodtryck mellan 320 mg/25 mg och 320 mg/12,5 mg-doser nådde också statistisk signifikans. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BP <90 mmHg eller sänkning  $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg (75 %) och 320 mg/12,5 mg (69 %) jämfört med valsartan 320 mg (53 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, faktoriell design studie som jämför olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent, observerades att de genomsnittliga systoliska/diastoliska BP-sänkningarna var signifikant större med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320 mg/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) och 320 mg/25 mg (24,7/16,6 mmHg) jämfört med placebo (7,0/5,9 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. 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 på behandlingen, (diastoliskt BP <90 mmHg eller sänkning  $\geq$ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg (85 %) och 320 mg/12,5 mg (83 %) jämfört med placebo (45 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %), och valsartan 320 mg (69 %).

#### 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg och 320 mg/25 mg:

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 AT<sub>1</sub>-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT<sub>1</sub>-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT<sub>2</sub>-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT<sub>1</sub>-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT<sub>1</sub>-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT<sub>1</sub>-receptorn än för AT<sub>2</sub>-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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipin: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Vid 24 veckor hade UAE minskat ( $p < 0,001$ ) med 42 % (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95 % KI: -40,4 till -19,1) med valsartan och ca 3 % (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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.

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

### 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-symportern, möjligen genom att konkurrera om Cl<sup>-</sup>-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 hydroklortiazid 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 hydroklortiazid (≥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 hydroklortiazid: 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 Varningar och försiktighet).

## **Farmakokinetik**

### 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.

### *Biotransformation*

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.

### *Utsöndring*

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 proportionell mot dosen i det terapeutiska intervallet. Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har liten klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av 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.

### *Utsöndring*

Hydroklortiazid elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på i genomsnitt 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepade dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

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 glomerulär filtrationshastighet (GFR) 30-70 ml/min vid rekommenderad dos av Diovan Comp.

Det finns ingen dokumentation för Diovan Comp 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 ökar maximala plasmanivåer i medelvärde och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

#### *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 Dosering och Varningar och försiktighet).

Det finns inga tillgängliga data avseende användning av valsartan till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer). Leversjukdom påverkar inte farmakokinetiken av hydroklortiazid i någon betydande grad.

## **Prekliniska uppgifter**

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 råttor. 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 råttor och 10 + 3 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa effekter orsakades förmodligen av ändrad renal hemodynamik. Dessa doser hos råttor motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på  $\text{mg/m}^2$ . Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,3 respektive 1,2 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på  $\text{mg/m}^2$ . (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 erytrocytindex (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit, vid doser från 100 + 31 mg/kg/dag till råttor och 30 + 9 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa doser hos råttor motsvarar 3,0 respektive 12 gånger den högsta rekommenderade dos till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på  $\text{mg/m}^2$ . Dessa doser hos vit silkesapa

motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$ . (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  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Dessa doser hos råtta motsvarar 18 respektive 73 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$ . (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 Graviditet). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$  (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 teratogenitet men fostertoxicitet i samband med maternell toxicitet observerades.

## Innehåll

### 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.

### Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg och 320 mg/25 mg:

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Krospovidon

Magnesiumstearat.

### Filmdraering:

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

Hypromellos  
Makrogol 8000  
Talk  
Röd järnoxid (E 172)  
Gul järnoxid (E 172)  
Titandioxid (E 171).

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

Hypromellos  
Makrogol 8000  
Talk  
Titandioxid (E 171)  
Röd järnoxid (E 172).

#### 160 mg/25 mg:

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Talk  
Titandioxid (E 171)  
Röd järnoxid (E 172)  
Gul järnoxid (E 172)  
Svart järnoxid (E 172).

#### 320 mg/12,5 mg:

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Talk  
Titandioxid (E 171)  
Svart järnoxid (E 172)  
Röd järnoxid (E 172).

#### 320 mg/25 mg:

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Talk  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172).

## **Blandbarhet**

Inga kända inkompatibiliteter.

## **Miljöpåverkan**

### *Hydroklortiazid*

Miljörisk: Användning av hydroklortiazid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Hydroklortiazid bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Hydroklortiazid har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 2417.445 \text{ kg} \cdot 100 = 0.33190 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2417.445 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008).

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

##### Ecotoxicological studies

*Algae (Pseudokirchneriella subspicata)* (OECD201) (NOTOX Project 490915):

EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC 72 h = 100.0 mg/L

*Crustacean (Daphnia magna, waterflea):*

##### Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202) (Ciba-Geigy Test No: 948032)

##### Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction, survival and parental length) = 100 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 211) (NOTOX Project 485928)

*Fish:*

##### Acute toxicity (Danio rerio, zebra fish)

LC50 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD203) (Ciba-Geigy Test No. 811678)

##### Chronic toxicity (Pimephales promelas, fathead minnow)

NOEC 30 days (hatchability, survival, length and weight) = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Project 485928)

*Other ecotoxicity data:*

##### Bacterial respiration inhibition

EC<sub>50</sub> 3 h > 750 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Ciba-Geigy Test No. 948033)

##### Sediment-dwelling organisms (Chironomus riparius, non-biting midge)

NOEC 28 days (emergence rate and development rate) = 10.0 mg/L (OECD 218) (Report No BR0137/B)

##### PNEC derivation:

PNEC = 1000 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for fish early life stage toxicity has been used for this calculation.

#### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC =  $0.33 \mu\text{g/L} / 1000 \mu\text{g/L} = 0.00033$ , i.e.  $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of hydrochlorothiazide has been considered to result in insignificant environmental risk."

## **Degradation**

### **Biotic degradation**

#### *Ready degradability:*

36.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD301E). (Report No. BR0030/B)

#### *Simulation studies:*

$\text{DT}_{50}$  (total system) = 34.7 – 37.3 days (OECD 308). (Report No. BR0040/B)

Sediments were extracted with 100 ml of methanol by agitating for at least 12 hours. This was followed by a further extraction with 100 ml of 90% ethanol.

A significant amount of mineralisation occurred throughout the study. At the end of the study  $^{14}\text{CO}_2$  accounted for 58% to 70%. Non-extractable residues in sediment accounted for 9-23% of applied radioactivity by the end of the study. Parent substance was 10-11 % of applied radioactivity by the end of the study.

#### *Justification of chosen degradation phrase:*

According to the pass criteria for OECD308 studies, hydrochlorothiazide can be classified as 'Hydrochlorothiazide is slowly degraded in the environment' ( $\text{DT}_{50}$  for total system <120days).

## **Bioaccumulation**

#### *Partitioning coefficient:*

$\text{Log } D_{\text{ow}} = 0.09$  at pH 7 (OECD107). (NOTOX Project 490916)

#### *Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since  $\text{log } D_{\text{ow}} < 4$  at pH 7, hydrochlorothiazide has low potential for bioaccumulation.

## **Excretion (metabolism)**

Hydrochlorothiazide is eliminated from plasma with a half-life averaging 6 to 15 hours in the terminal elimination phase. Within 72 hours, 60-80% of a single oral dose is excreted in the urine, 95% in unchanged form, and about 4% as the hydrolysate 2-amino-4-chloro-m-benzenedisulfonamide (ACBS). Up to 24% of an oral dose may be found in the feces, and a negligible amount is excreted via the bile. (ESIDREX<sup>®</sup> (hydrochlorothiazide) Core Data Sheet).

## **PBT/vPvB assessment**

Hydrochlorothiazide is slowly degraded and has low potential for bioaccumulation based on the screening criteria for B and can therefore not be considered a potential PBT substance.

## **References**

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)
- NOTOX Project 490915. Fresh water algal growth inhibition test with HCTZ DS. Final report: 09 October 2009.
- Ciba-Geigy Test No: 948032. Report on the acute toxicity test of PBS 000397.1 on Daphnia. Final report: 27 January 1995.
- NOTOX Project 485927. *Daphnia magna*, reproduction test with HCTZ DS (semi-static). Final report: 09 November 2007.

- Ciba-Geigy Test No: 811678. Full report / full reference not available.
- NOTOX Project 485928. Fish early-life stage toxicity test with HCTZ DS (semi-static). Final report: 09 November 2008.
- Ciba-Geigy Test No. 948033. Report on the test for activated sludge respiration inhibition of PBS 000397.1. Final report: 21 October 1994.
- Report No BR0137/B. [<sup>14</sup>C] hydrochlorothiazide: Determination of the effects in a water-sediment system on the emergence of *Chironomus riparius* using spiked sediment. Final report: 03 March 2010.
- Report No BR0030/B. [<sup>14</sup>C]Hydrochlorothiazide: 28 day ready biodegradation. 06 October 2009.
- Report No BR0040/B. HYDROCHLOROTHIAZIDE: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Final report: 02 February 2010.
- NOTOX Project 490916. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of HCTZ DS. Final report: 01 July 2009.
- ESIDREX<sup>®</sup> (hydrochlorothiazide) Core Data Sheet Version 2.0. September 2014.

## Valsartan

Miljörisk: Användning av valsartan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Valsartan bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Valsartan har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 1922.79 \cdot 100 = 0.263 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1922.79 kg valsartan (sum of 1272.86 kg valsartan and 649.63 kg as valsartan proportion from amount of valsartan in 1429.04 kg sacubitril-valsartannatriumhydrat\*) (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

\*The molecular weight of sacubitril-valsartan (Entresto<sup>®</sup>) is 1916 g/mol, and this contains two molecules of valsartan (435.5 g/mol x 2), so approx. 45.46% of the sacubitril-valsartan sodium hydrate corresponds to valsartan, which implies that the 1429.04 kg correspond to 649.63 kg valsartan.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = 10 \* 10<sup>6</sup>

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

##### Ecotoxicological studies

*Green algae (Pseudokirchneriella subspicata)* (OECD201) (NOTOX Project 490976):

EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC = 100.0 mg/L

*Crustacean (Daphnia magna)*:

##### Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202) (ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948128)

#### Chronic toxicity

NOEC 21 days (parental mortality and reproduction) = 5.6 mg/L (OECD 211) (NOTOX Study No. 464434)

*Fish:*

Acute toxicity (*Oncorhynchus mykiss*, rainbow trout)

LC50 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD203) (ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948130)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 30 days = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Study No. 464445)

*Other ecotoxicity data:*

#### Bacterial respiration inhibition

EC<sub>50</sub> 3 h > 750 mg/L

NOEC = 750 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (NOTOX Project 490977)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days = 400.0 mg/kg dry weight (OECD 218) (NOTOX Project 490978)

#### PNEC derivation:

PNEC = 560 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for *Daphnia magna* reproduction has been used for this calculation.

#### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.263 µg/L / 560 µg/L = 0.00047, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of valsartan has been considered to result in insignificant environmental risk."

#### Degradation

##### **Biotic degradation**

*Ready degradability:*

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (92/69/EC (L383) C.4-C). (ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948127)

*Simulation studies:*

DT<sub>50</sub> (total system) = 12.0 - 16.1 days

DT<sub>90</sub> (total system) = 39.8 - 53.6 days (OECD 308, 191 days). (RCC Study No. B40590)

< 15 % parent substance remaining at the end of the study

45-50 % non-extractable residues at the end of the study (up to two times: acetonitrile:water (4:1, v/v), followed by soxhlet acetonitrile: water (4:1, v/v))

*Justification of chosen degradation phrase:*

According to the pass criteria for OECD308 studies, valsartan can be classified as 'Valsartan is degraded in the environment' (DT<sub>50</sub> for total system < 32 days)

#### Bioaccumulation

*Partitioning coefficient:*

Log Dow = 1.2 at pH 7 (OECD117)

Log P = 2.8 at pH 2.5 (NOTOX Project 490979)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log Dow < 4 at pH 7, valsartan has low potential for bioaccumulation.

#### Excretion (metabolism)



Valsartan is primarily eliminated in feces (about 83% of dose) and urine (about 13% of dose), mainly as unchanged drug. (Diovan<sup>®</sup> (valsartan) Core Data Sheet, 2018)

### **PBT/vPvB assessment**

Valsartan cannot be considered a potential PBT substance.

### **References**

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.  
[http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)
- NOTOX Project 490976. Fresh water algal growth inhibition test with valsartan/DS 21. Final report: August 04, 2009.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO.948128.
- NOTOX Study No. 464434. *Daphnia magna* reproduction test with VAA489 VAL (semi-static). Final Report: Sept 26, 2006.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948130.
- NOTOX Study No. 464445. Fish early-life stage toxicity test with VAA489 VAL (semi-static). Final Report: July 12, 2006.
- NOTOX Project 490977. Activated sludge respiration inhibition test with valsartan/DS 21. Final report: August 20, 2009.
- NOTOX Project 490978. Sediment-water Chironomid toxicity test using sediment spiked with valsartan/DS 21. Final report: October 01, 2009.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948127. PBS 858 DS. Report on the test for ready biodegradability of PBS 858 DS in the carbondioxide evolution test. Final report: September 21, 1995.
- RCC Study No. B40590. 14C-VAH631 VAL DS. Route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems. Final report: May 26, 2008.
- NOTOX Project 490979. Determination of the partition coefficient of valsartan/DS 21. Final report: July 01, 2009.
- DIOVAN<sup>®</sup> (valsartan). Core Data Sheet. Version 3.0. 10-Sep-2018.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Filmdragerade tabletter.

80 mg/12,5 mg: Ljust orange, oval tablett, märkt med "HGH" på den ena sidan och "CG" på den andra sidan.

160 mg/12,5 mg: Mörkröd, oval tablett, märkt med "HHH" på ena sidan och "CG" på den andra sidan.

160 mg/25 mg: Brun, oval tablett, märkt med "HXH" på ena sidan och "NVR" på den andra sidan.

320 mg/12,5 mg: Rosa, oval tablett med fasade kanter, märkt med "NVR" på ena sidan och "HIL" på den andra sidan.

320 mg/25 mg: Gul, oval tablett med fasade kanter, märkt med "NVR" på ena sidan och "CTI" på den andra sidan.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 160 mg/12,5 mg* (mörkröd, oval tablett märkt med "HHH" på ena sidan och "CG" på den andra sidan)

98 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), EF

28 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Filmdragerad tablett 160 mg/25 mg* (brun, oval tablett märkt med "HXH" på ena sidan och "NVR" på den andra sidan)

98 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), EF

28 tablett(er) kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Filmdragerad tablett 320 mg/12,5 mg* (rosa, oval filmdragerad tablett med fasade kanter, märkt med "NVR" på ena sidan och "HIL" på den andra sidan)

98 styck kalenderförpackning (fri prissättning), EF

*Filmdragerad tablett 320 mg/25 mg* (gul, oval filmdragerad tablett med fasade kanter, märkt med "NVR" på ena sidan och "CTI" på den andra sidan)

98 styck kalenderförpackning (fri prissättning), EF

*Filmdragerad tablett 80 mg/12,5 mg* (ljus orange, oval tablett märkt med "HGH" på den ena sidan och "CG" på den andra sidan)

98 styck kalenderförpackning (fri prissättning), EF

28 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*