

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg filmdragerade tabletter

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

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

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

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

	80 mg/12,5 mg filmdrager ade tabletter	160 mg/12,5 mg filmdrager ade tabletter	160 mg/25 mg filmdrager ade tabletter	320 mg/12,5 mg filmdrager ade tabletter	320 mg/25 mg filmdrager ade tabletter
laktos	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg	100,70 mg	88,83 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

80 mg/12,5 mg: Den filmdragerade tabletten är rosa, oval, bikonvex.

160 mg/12,5 mg: Den filmdragerade tabletten är rödbrun, oval, bikonvex.

160 mg/25 mg: Den filmdragerade tabletten är ljusbrun, oval, bikonvex.

320 mg/12,5 mg: Den filmdragerade tabletten är rosa, oval, bikonvex.

320 mg/25 mg: Den filmdragerade tabletten är ljusgul, oval, bikonvex med brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 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 dositeringssekvensen för de enskilda komponenterna följs.

Klinisk respons på Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 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 Krka på 320 mg/25 mg.

Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor. Hos de flesta patienter, observeras maximal effekt inom 4 veckor. Hos vissa patienter kan dock en behandling på 4-8 veckor behövas. Detta bör beaktas vid dositering.

Om ingen relevant, ytterligare effekt ses med Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 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).

Administreringsätt

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka kan tas med eller utan föda 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) ≥ 30 ml/min). Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka kontraindicerat hos patienter

med svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) och anuri (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av hydroklortiazid är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av innehållet av valsartan är Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller med biliär cirros och gallstas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrik population

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra sulfonamidderiverade läkemedel eller mot något hjälpämne
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- 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 Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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, inklusive hydroklortiazid. Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas.

Behandling med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, har varit förknippad med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, inklusive 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, inklusive 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 och hydroklortiazid påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med valsartan och hydroklortiazid 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 angiotensin-converting enzyme (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/hydroklortiazid till patienter med svår kronisk hjärtsvikt är inte dokumenterad.

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

Njurartärstenos

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 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 Krka, eftersom deras renin-angiotensin-system 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 kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka används till patienter med nedsatt njurfunktion.

Njurtransplantation

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2). 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 stämband, 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 Krka bör omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar angioödem och Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka bör inte ges igen (se avsnitt 4.8).

Systemisk lupus erythematosus

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

Andra metabola störningar

Tiaziddiuretika, inklusive 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 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-receptor-antagonister (AIIAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIAs 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 AIIAs 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.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till 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-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 hydroklortiazid (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).

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka innehåller laktos. Patienter med sällsynt hereditär galaktosintolerans, total laktasbrist, eller med glukos-galaktos malabsorption ska därför inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 och ACE-hämmare och tiazider, inklusive hydroklortiazid. På grund av bristande erfarenhet av samtidig användning av valsartan och litium, rekommenderas inte denna kombination. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

Samtidig användning där försiktighet krävs

Andra blodtryckssänkande medel

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 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 (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten av både AIIIRAs och hydroklortiazid då de ges samtidigt. Dessutom kan samtidig användning av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 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)

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, 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 hydroklortiazid-komponenten av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka (se interaktioner relaterade till hydroklortiazid).

Interaktioner relaterade till hydroklortiazid

Samtidig användning där försiktighet krävs

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, 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 4.4).

Kalciumsalter och vitamin D

Administrering av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiera 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 diabetesläkemedlet 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, inklusive hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inklusive 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, inklusive 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, inklusive hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Anjonbytarresiner

Absorption av tiaziddiuretika, inklusive 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, inklusive hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat) och potentiella deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel(t.ex. tubokurarin)
Tiazider, inklusive 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 vasodilationsaktivitet) kan potentiera 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 även 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 även 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 Krka under amning. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller hantering av maskiner bör det beaktas att tillfällig yrsel och trötthet kan förekomma.

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 symtom och/eller symtom 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/hydroklortiazid, 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, inklusive 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, 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. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med monoterapi av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) ¹
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
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Huvudvärk, yrsel, parestesi
Ögon	
Sällsynta	Synnedstättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga	Postural hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta	Andnödssyndrom, inkluderande pneumonit och lungödem
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	Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria och andra former av utslag
Sällsynta	Fotosensibilisering
Mycket sällsynta	Nekrotiserande vaskulit och toxisk 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	Feber, asteni
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelkramp
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens

¹ 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).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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: C09DA03

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 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 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 %) och hydroklortiazid (41 %).

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 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 på behandlingen (BT <140/90 mmHg eller systoliskt BT sänkning med ≥ 20 mmHg eller diastoliskt BT sänkning med ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 160 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt BT både med 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 blodtrycksreduktion mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg

eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) och 160/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

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 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, 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 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT < 90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) jämfört med placebo (29 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %), och valsartan 160 mg (59 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 320 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) både med 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 sänkningen av systoliskt blodtryck mellan doserna 320/25 mg och 320/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) och 320/12,5 mg (69 %) jämfört med valsartan 320 mg (53 %).

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 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, 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 BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) och 320/12,5 mg (83 %) jämfört med placebo (45 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %), och valsartan 320 mg (69 %).

Dosberoende reduktion av kalium i serum 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 AIIIRA. Det verkar selektivt på AT_1 -receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av Angiotensin II (Ang II). De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT_1 -receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT_2 -receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT_1 -receptorn.

Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT_1 -receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT_1 -receptorn än för AT_2 -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 AIIIRAs 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 ACEhämmare (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 tillförelse 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 upprepade administreringar 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 hypertoni-patienter 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 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 mmHg) 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.

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⁺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 Ang 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 enjusterad 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 ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ 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. Valsartans kinetik 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 aktiva substanserna 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 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.

Eliminering

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 Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka.

Det finns ingen dokumentation för valsartan/hydroklortiazid 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 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 som kunde utesluta användning av terapeutiska doser på människa framkom.

De förändringar som erhöles med kombinationen i långtids-toxicitetsstudier 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 råtta och 10 + 3 mg/kg/dag till vit silkesapa). Effekterna erhöles förmodligen till följd av påverkan på njurens 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 . Doserna 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 iakttogs 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 mutagenicitet, kromosomskada eller karcinogenicitet, 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 mutagenicitet, kromosomskada eller karcinogenicitet.

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

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Kroskarmellosnatrium

Povidon K25

Vattenfri kolloidal, kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000

Röd järnoxid (E172) - endast 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg och 320 mg/12,5 mg tabletter

Gul järnoxid (E172) - endast 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg och 320 mg/25 mg tabletter

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Al-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1, 280x1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Al-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1, 280x1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Al-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56x1, 98x1, 280x1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Al-folie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 och 280x1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Al-folie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56x1, 98x1 och 280x1 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mg/12,5 mg: 26468
160 mg/12,5 mg: 26469
160 mg/25 mg: 26470
320 mg/12,5 mg: 43765
320 mg/25 mg: 43766

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet:
80 mg/12,5 mg: 2009-11-13
160 mg/12,5 mg: 2009-11-13
160 mg/25 mg: 2009-11-13
320 mg/12,5 mg: 2010-12-10
320 mg/25 mg: 2010-12-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-22