

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

En tablett innehåller 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 160 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 149,50 mg laktos.

Varje Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 320 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 299 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Mörkröda, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter av  $17,7 \pm 0,3$  mm längd och  $7,1 \pm 0,3$  mm bredd präglade med "365" på ena sidan och släta på den andra.

Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Mörkröda, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter av  $20,4 \pm 0,3$  mm längd och  $9,6 \pm 0,3$  mm bredd präglade med "368" på ena sidan och släta på den andra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 160 mg/12,5 mg och 320 mg/25 mg 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 dositreringssekvensen för de enskilda komponenterna följs.

Klinisk respons på Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant bör utvärderas efter det att behandlingen startats och om blodtrycket förblir okontrollerat kan dosen ökas till en högsta dos av Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 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 dositrering.

Om ingen relevant, ytterligare effekt ses med Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 320 mg/25 mg efter 8 veckor, bör tillägg av ytterligare ett blodtryckssänkande läkemedel eller alternativt läkemedel övervägas (se avsnitt 5.1).

### Särskilda patientgrupper

#### *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 Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR  $< 30$  ml/min) och anuri (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4). Det behövs ingen justering av hydroklortiaziddosen hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av valsartankomponenten är Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller med biliär cirros och gallstas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

#### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant kan tas oberoende av måltider och ska tas med vatten.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra sulfonamidderiverade läkemedel eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $<30$  ml/min), anuri.
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Samtidig användning av Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 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 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Elektrolytförändringar i serum

###### *Valsartan*

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

Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

###### *Hydroklortiazid*

Hypokalemi har rapporterats under behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid.

Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas.

Behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har varit förknippad med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, däribland hydroklortiazid, ökar urinutsöndringen av magnesium, vilket kan resultera i hypomagnesemi.

Kalciumutsöndringen reduceras av tiaziddiuretika, vilket kan resultera i hyperkalcemi.

Hos varje patient som får behandling med diuretika bör serumelektrolyter bestämmas regelbundet med lämpligt mellanrum.

##### Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

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

Hos patienter med svåra natriumförluster och/eller hos svårt dehydrerade patienter, t.ex. vid behandling med höga doser diuretika, kan i sällsynta fall symtomgivande hypotoni uppträda efter att behandling med Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant påbörjats.

Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant påbörjas.

##### Patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensinaldosteronsystemet

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 myokardinfarkt ska alltid omfatta en bedömning av njurfunktion. Användning av Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant till patienter med svår kronisk hjärtsvikt är inte dokumenterad.

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

#### Njurartärstenos

Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 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/Hydroklortiazid Jubilant, eftersom deras reninangiotensinsystem 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  $\geq 30$  ml/min (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant används till patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Njurtransplantation

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

#### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2). Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom små förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma.

#### Anamnes med angioödem

Angioödem, inklusive svullnad av larynx och glottis, som orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, farynx och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med valsartan; vissa av dessa patienter hade tidigare fått angioödem av andra läkemedel, däribland ACE-hämmare. Valsartan/Hydroklortiazid

Jubilant ska omedelbart sättas ut hos patienter som utvecklar angioödem och Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant ska inte administreras på nytt (se avsnitt 4.8).

#### Systemisk lupus erythematosus

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

#### Andra metabola störningar

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

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

#### Fotosensitivitet

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

#### Graviditet

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

#### Allmänt

Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare har visat överkänslighet mot andra angiotensin II-antagonister.

Patienter med allergi och astma har större sannolikhet att få överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid.

#### Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, en sulfonamid, har förknippats med en idiosynkratisk reaktion som resulterar i akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar akut insättande försämring av synskärpan eller ögonsmärta och uppkommer vanligen inom några timmar till en vecka efter initiering av läkemedel. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synbortfall.

Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk och kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan vara en anamnes med allergi mot sulfonamid eller penicillin.

#### 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.

#### Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive Valsartan och hydroklortiazid (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärter, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med Valsartan och hydroklortiazid avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

#### 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 hudlesionser. 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 hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

#### Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Tidiga symtom inkluderar dyspné, feber, nedsatt lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks, ska Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant sättas ut och lämplig behandling påbörjas. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Interaktioner relaterade till både valsartan och hydroklortiazid

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Litium*

Reversibla ökningar av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller

tiazider, däribland hydroklortiazid. Eftersom njurclearance av litium reduceras av tiazider kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas en noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

#### Samtidig användning som kräver försiktighet

##### Andra blodtryckssänkande medel

Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. guanetidin, metyldopa, kärlvidgande medel, ACE-hämmare, ARB, beta-blockerare, kalciumkanalsblockerare och DRI).

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

Respons till pressoraminer kan möjligen vara reducerat. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oklar 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 angiotensin II-antagonister och hydroklortiazid då de ges samtidigt. Dessutom kan samtidig användning av Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 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 angiotensin II-receptorantagonister (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 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.

##### Transportörer

In vitro-data indikerar att valsartan är substrat för leverns upptagstransportör OATP1B1/OATP1B3 och leverns effluxtransportör MRP2. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd. Samtidig administrering av hämmare av upptagstransportören (t.ex. rifampicin, ciklosporin) eller effluxtransportören (t.ex. ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan. Iaktta lämplig försiktighet när samtidig behandling med sådana läkemedel initieras eller avslutas.

##### Ingen interaktion

Vid läkemedelsinteraktionsstudier med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med valsartan eller någon av följande substanser: cimetidin,

warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoxin och indometacin skulle kunna interagera med hydroklortiazidkomponenten av Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant (se interaktioner relaterade till hydroklortiazid).

#### Interaktioner relaterade till hydroklortiazid

##### *Samtidig användning kräver försiktighet*

##### *Läkemedel som påverkar kaliumnivån i serum*

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 av klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

##### *Läkemedel som påverkar natriumnivån i serum*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas av samtidig administrering av läkemedel såsom antidepressiva medel, antipsykotika, antiepileptika etc. Försiktighet rekommenderas vid långvarig administrering av dessa läkemedel.

##### *Digitalisglykosider*

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

##### *Kalciumsalter och vitamin D*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiera ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp och kalciumsalter kan orsaka hyperkalcemi hos patienter som är predisponerade för hyperkalcemi (t.ex. hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin D-medierade tillstånd) genom att öka tubulär kalciumresorption.

##### *Diabetesmedel (perorala antidiabetika och insulin)*

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

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

##### *Betareceptorblockerare och diazoxid*

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

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

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller

sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

#### *Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet*

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

#### *Amantadin*

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

#### *Jonbytesthartser*

Absorption av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, minskar av kolestyramin eller kolstipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Om doseringen av hydroklortiazid och harts sprids så att hydroklortiazid administreras minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administreringen av hartser skulle interaktionen dock kunna minimeras.

#### *Cytotoxiska medel*

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

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

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av skelettmuskelavslappande 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 och substanser som också har en blodtryckssänkande effekt (t.ex. genom att minska sympatiska centrala nervsystemets aktivitet eller genom direkt vasodilaterande aktivitet) 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 också avsnitt 5.3).

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

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

## Hydroklortiazid

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

## Amning

Det finns ingen information angående användning av valsartan under amning. Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk. Därför rekommenderas inte Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 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 framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller 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.

### **Biverkningar**

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, bröstkorg och mediastinum**

Mindre vanliga                      Hosta

Ingen känd frekvens                      Icke-kardiogent lungödem

Mycket sällsynta                      Akut andnödssyndrom (ARDS, se avsnitt 4.4)

#### **Magtarmkanalen**

Mycket sällsynta                      Diarré, Intestinalt angioödem

#### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Mindre vanliga                      Myalgi

Mycket sällsynta                      Artralgi

#### **Njurar och urinvägar**

Ingen känd frekvens                      Nedsatt njurfunktion

#### **Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället**

Mindre vanliga                      Trötthet

#### **Undersökningar**

Ingen känd frekvens                      Ökad halt urinsyra i serum, ökat bilirubin och kreatinin i serum, hypokalemi, hyponatremi, stegring av ureakväve i blod, neutropeni

#### Tilläggsinformation om de enskilda komponenterna

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

Tabell 2. Frekvens av biverkningar med valsartan

**Blodet och lymfsystemet**

Ingen känd frekvens

Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni

**Immunsystemet**

Ingen känd frekvens

Andra överkänslighets-/allergiska reaktioner, inkluderande serumsjuka

**Metabolism och nutrition**

Ingen känd frekvens

Ökning av serumkalium, Hyponatremi

**Öron och balansorgan**

Mindre vanliga

Svindel

**Blodkärl**

Ingen känd frekvens

Vaskulit

**Magtarmkanalen**

Mindre vanliga

Buksmärta

Mycket sällsynta

Intestinalt angioödem

**Lever och gallvägar**

Ingen känd frekvens

Förhöjda leverfunktionsvärden

**Hud och subkutan vävnad**

Ingen känd frekvens

Angioneurotiskt ödem, bullös dermatit, utslag, klåda

**Njurar och urinvägar**

Ingen känd frekvens

Njursvikt

Tabell 3. Frekvens av biverkningar med hydroklortiazid

Förskrivning av hydroklortiazid har varit omfattande i många år, ofta i högre doser än dem som ingår i Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med monoterapi av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid.

**Blodet och lymfsystemet**

Sällsynta

Trombocytopeni, ibland med purpura

Mycket sällsynta

Agranulocytos, leukopeni, hemolytisk anemi, benmärgsdepression  
Aplastisk anemi

Ingen känd frekvens

**Immunsystemet**

Mycket sällsynta

Överkänslighetsreaktioner

**Metabolism och nutrition**

Mycket vanliga

Hypokalemi, förhöjda blodlipider (främst vid högre doser)

Vanliga

Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi

Sällsynta

Hyperkalcemi, hyperglykemi, glykosuri och försämring av metaboliskt diabetestillstånd

Mycket sällsynta

Hypokloremisk alkalos

**Psykiska störningar**

Sällsynta

Depression, sömnstörningar

**Central och perifera nervsystemet**

Sällsynta

Huvudvärk, yrsel, parestesi

**Ögon**

Sällsynta

Synförsämring

Ingen känd frekvens

Koroidal effusion, Akut trångvinkelglaukom

**Hjärtat**

Sällsynta

Hjärtarytmier

**Blodkärl**

Vanliga Postural hypotoni

**Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum**

Mycket sällsynta Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4), andnödssyndrom inkluderande pneumonit och lungödem

**Magtarmkanalen**

Vanliga Aptitlöshet, lätt illamående och kräkningar  
Sällsynta Förstoppning, besvär från magtarmkanalen, diarré  
Mycket sällsynta Pankreatit

**Njurar och urinvägar**

Ingen känd frekvens Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt

**Lever och gallvägar**

Sällsynta Intrahepatisk kolestas eller gulsot

**Hud och subkutan vävnad**

Vanliga Urtikaria och andra former av utslag  
Sällsynta Fotosensibilisering  
Mycket sällsynta Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolis, kutana lupus erythematosus-lika reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus  
Ingen känd frekvens Erythema multiforme

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

Ingen känd frekvens Icke-melanom hudcancer\* (basalcellscancer och skivepitelcancer)

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

Ingen känd frekvens Pyrexia, asteni

**Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Ingen känd frekvens Muskelspasm

**Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

Vanliga Impotens

\* Beskrivning av utvalda biverkningar

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 13 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## 4.9 Överdoser

Symtom

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

### Behandling

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

Om hypotoni uppstår ska patienten läggas ner och salt och vätsketillägg ska ges snabbt. Valsartan kan inte elimineras med hjälp av hemodialys på grund av dess starka bindning till plasma, medan clearance av hydroklortiazid kan uppnås med dialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Valsartan/hydroklortiazid 160 mg/12,5 mg

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 blodtryck (SBT) sänkning med  $\geq 20$  mmHg eller diastoliskt blodtryck (DBT) sänkning med  $\geq 10$  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 blodtryck (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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 %).

#### Valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg

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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 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 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin  $< 120$  µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ( $p < 0,001$ ) med 42 % (–24,2 µg/min; 95 % KI: –40,4 till –19,1) med valsartan och ca 3 % (–1,7 µg/min; 95 % KI: –5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna.

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

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i 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 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 (≥ 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 (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Valsartan/hydroklortiazid

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

### Valsartan

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Metabolism*

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

#### *Eliminering*

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

### Hydroklortiazid

#### *Absorption*

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

### *Distribution*

Den skenbara distributionsvolymen är 4-8 l/kg.

Cirkulerande hydroklortiazid är bundet till serumproteiner (40-70 %), främst serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i en nivå som är ungefär 3 gånger högre än den i plasma.

### *Eliminering*

Hydroklortiazid elimineras främst som oförändrat läkemedel.

Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid som i genomsnitt är 6 till 15 timmar under den terminala elimineringsfasen. Det sker ingen förändring i kinetiken för hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Njurclearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion i njurtubuli.

### 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 en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på 30-70 ml/min vid rekommenderad dos av Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant.

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

Vid nedsatt njurfunktion är hydroklortiazids genomsnittliga maximala plasmanivåer och AUC-värden förhöjda och utsöndringshastigheten i urin är reducerad. Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion har en 3-faldig ökning av hydroklortiazids AUC 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 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 dosen 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  $\text{mg/m}^2$ . (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 råttor 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  $\text{mg/m}^2$ . Dessa doser hos råttor motsvarar 18 respektive 73 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).

Ovan nämnda 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<sup>2</sup> (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**

#### *Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 160 mg/12,5 mg filmdragerade Tabletter*

##### Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Krospovidon (E1202)

Kiseldioxid

Magnesiumstearat (E470b)

Laktos (vattenfri)

##### Tablettdragering

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Röd järnoxid (E172)

Talk

#### *Valsartan/Hydroklortiazid Jubilant 320 mg/25 mg filmdragerade Tabletter*

##### Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Krospovidon (E1202)

Kiseldioxid

Magnesiumstearat (E470b)

Laktos (vattenfri)

##### Tablettdragering

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Röd järnoxid (E172)

Talk

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

### Alu-Alu blisterförpackning

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### Triplex blisterförpackning

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (Al/PVC/PE/Al eller Al/OPA/Al/PVC)

Förpackningsstorlekar:

14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Jubilant Pharmaceuticals nv

Axxes Business Park

Guldensporenpark 22 – Block C

9820 Merelbeke

Belgien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

46118 (160 mg/12,5 mg)

46120 (320 mg/25 mg)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2013-04-11/2018-01-17

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-04-01