

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diovan Comp 80 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Diovan Comp 160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Diovan Comp 160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Diovan Comp 320 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Diovan Comp 320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Èn filmdrasjert tablett inneholder 80 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
Èn filmdrasjert tablett inneholder 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
Èn filmdrasjert tablett inneholder 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.
Èn filmdrasjert tablett inneholder 320 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
Èn filmdrasjert tablett inneholder 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjerte tabletter.

80 mg/12,5 mg: Lys oransje, oval filmdrasjert tablett merket med "HGH" på den ene siden og "CG" på den andre siden.

160 mg/12,5 mg: Mørk rød, oval filmdrasjert tablett merket med "HHH" på den ene siden og "CG" på den andre siden.

160 mg/25 mg: Brun, oval filmdrasjert tablett merket med "HXX" på den ene siden og "NVR" på den andre siden.

320 mg/12,5 mg: Rosa, oval filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på den ene siden og "HIL" på den andre siden.

320 mg/25 mg: Gul, oval filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på den ene siden og "CTI" på den andre siden..

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Fast dosekombinasjon av Diovan Comp er indisert hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med valsartan eller hydroklortiazid monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Diovan Comp er én filmdrasjert tablett én gang daglig. Dosetitrering med de enkelte komponentene anbefales. Opptitrering av hver enkelt komponent til den neste dosen bør følges i hvert tilfelle. Dette for å redusere risikoen for hypotensjon og andre bivirkninger.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes hos de pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med valsartan eller hydroklortiazid monoterapi, forutsatt at den anbefalte dosetitreringen for hver enkelt komponent er fulgt.

Den kliniske responsen på Diovan Comp bør evalueres etter oppstart av behandlingen. Dersom blodtrykket fremdeles ikke er tilstrekkelig kontrollert, kan dosen av én av komponentene økes til en maksimal dose Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Den antihypertensive effekten er betydelig innen 2 uker.

For de fleste pasientene observeres maksimale effekter innen 4 uker. Noen pasienter trenger likevel 4-8 ukers behandling for å oppnå maksimal effekt. Dette bør det tas hensyn til under dosetitrering.

Diovan Comp (kun 320 mg/25 mg)

Dersom det ikke observeres relevant tilleggseffekt med Diovan Comp 320 mg/25 mg etter 8 uker, bør behandling med et ytterligere eller et alternativt antihypertensivum vurderes (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Diovan Comp kan tas uavhengig av måltid og bør tas sammen med vann.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) ≥ 30 ml/min). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Diovan Comp kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) og anuri (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase bør valsartandosen ikke overskride 80 mg (se pkt. 4.4). Ingen dosejustering av hydroklortiazid er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. På grunn av valsartankomponenten er Diovan Comp kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller med biliær cirrhose og kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrike pasienter

Diovan Comp er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller andre sulfonamidderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.
- Samtidig bruk av Diovan Comp og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forandringer i serumelektrolytter

Valsartan

Samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin) anbefales ikke.

Kaliumnivået bør kontrolleres ved behov.

Hydroklortiazid

Hypokalemi er rapportert ved behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid. Hyppig kontroll av serumkalium anbefales.

Behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, er assosiert med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, øker utskillelsen av magnesium i urin, noe som kan medføre hypomagnesemi. Kalsiumutskillelsen reduseres av tiaziddiuretika, noe som kan medføre hyperkalsemi.

Som for enhver pasient som behandles med diuretika, bør det med passende intervaller utføres regelmessig kontroll av serumelektrolytter.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

Pasienter som behandles med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, bør følges med tanke på kliniske symptomer på væske- eller elektrolyttforstyrrelser.

Ved alvorlig hyponatremi og/eller væskemangel, f.eks. hos pasienter som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme i sjeldne tilfeller etter behandlingsstart med Diovan Comp. Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandlingsstart med Diovan Comp.

Pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt eller andre tilstander som stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos pasienter hvor nyrefunksjonen er avhengig av aktiviteten av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), har behandling med ACE-hemmere vært assosiert med oliguri og/eller progressiv azotemi, og i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt og/eller død. Ved vurdering av pasienter med hjertesvikt eller pasienter som har hatt hjerteinfarkt bør undersøkelse av nyrefunksjon alltid inkluderes. Bruk av Diovan Comp hos pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt er ikke kjent.

Det kan derfor ikke utelukkes at behandling med Diovan Comp kan assosieres med svekkelse av nyrefunksjonen pga. legemidlets hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Diovan Comp bør ikke brukes hos slike pasienter.

Nyrearteriestenose

Diovan Comp bør ikke brukes ved behandling av hypertensjon hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller pasienter med stenose i nyrearterien til én gjenværende nyre, da nivå av urea i blod og serumkreatinin kan øke hos disse pasientene.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Diovan Comp, da renin-angiotensinsystemet deres ikke er aktivert.

Aorta- og mitralklaffstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som ved bruk av alle andre vasodilatorer, må en utvise spesiell forsiktighet hos pasienter som lider av aorta- eller mitralstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med en kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.2). Regelmessig kontroll av serumkalium-, kreatinin- og urinsyrenivå anbefales ved bruk av Diovan Comp hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring vedrørende sikker bruk av Diovan Comp hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Diovan Comp hos pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase (se pkt. 4.2 og 5.2). Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom siden mindre forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan medføre hepatisk koma.

Angioødem i anamnesen

Angioødem, inkludert hevelse av strupehodet og glottis, som fører til blokkering av luftveier og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge er rapportert hos pasienter som behandles med valsartan. Noen av disse pasientene har tidligere opplevd angioødem ved bruk av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Diovan Comp skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og behandling med Diovan Comp skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.8).

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Andre metabolske forstyrrelser

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika.

Tiaziddiuretika kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og forårsake en intermitterende og svak økning av serumkalsiumnivå, i fravær av kjente forstyrrelser av kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiaziddiuretika bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) bør ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt AII-reseptorantagonister -terapi anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ terapi igangsettes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Generelt

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor andre angiotensin II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi og astma.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundært akutt trangvinklet glaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap.

Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske "Cancerregister" er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid. Fotosensitiserende effekter av hydroklortiazid kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar hydroklortiazid bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av hydroklortiazid revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet:

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Diovan Comp seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner knyttet til både valsartan og hydroklortiazid.

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

Reversible økninger i serumkonsentrasjonene av litium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig administrering av litium med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller tiazider, inkludert hydroklortiazid. Siden renal clearance av litium reduseres av tiazider kan risikoen for litiumtoksisitet antagelig økes ytterligere ved behandling med Diovan Comp. Hvis kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye kontroll av serumnivåene av litium.

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk

Andre antihypertensiva

Diovan Comp kan øke den hypotensive effekten av andre legemidler med antihypertensive egenskaper (f.eks. guanetidin, metyldopa, kardilaterende midler, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister, betablokkere, kalsiumkanalblokkere og reninhemmere).

Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)

Effekten av pressor-substanser kan bli redusert. Den kliniske betydningen av denne effekten er usikker og ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken av dem..

Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs

NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin II-antagonister og hydroklortiazid dersom disse administreres samtidig. Videre kan samtidig bruk av Diovan Comp og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjonen og økning av serumkalium. Det anbefales derfor å monitorere nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Interaksjoner knyttet til valsartan

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med AII-reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk anbefales ikke

Kaliumsparende diuretika, kaliumtillegg, salterstatninger som inneholder kalium og andre stoffer som kan øke kaliumnivået

Hvis et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses nødvendig i kombinasjon med valsartan, anbefales kontroll av kaliumnivået i plasma.

Transportører

In vitro data tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1/OATP1B3 og den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (f.eks. rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (f.eks. ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan. Forsiktighet bør utvises ved oppstart eller seponering av samtidig behandling med slike legemidler.

Ingen interaksjon

Det ble ikke funnet klinisk signifikante interaksjoner i legemiddelinteraksjonsstudier ved samtidig bruk av valsartan og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin og indometacin kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Diovan Comp (se interaksjoner knyttet til hydroklortiazid).

Interaksjoner knyttet til hydroklortiazid

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk

Legemidler som påvirker nivået av serumkalium:

Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid økes av samtidig behandling med kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G, salisylsyre og derivater.

Kontroll av kaliumnivået anbefales dersom noen av disse legemidlene forskrives sammen med kombinasjonen hydroklortiazid-valsartan (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan indusere torsades de pointes

På grunn av risikoen for hypokalemi, skal hydroklortiazid administreres med forsiktighet når det knyttes til legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.

Legemidler som påvirker serumnivå av natrium

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

Digitalisglykosider

Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjerterytmier (se pkt. 4.4).

Kalsiumsalter og vitamin D

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika med kalsiumsalter kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. ved hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved å øke tubulær reabsorpsjon av kalsium.

Antidiabetika (perorale legemidler og insulin)

Tiaziddiuretika kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetikum kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Betablokkere og diazoksid

Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal motilitet

Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømningshastighet. Motsatt kan man forvente at prokinetiske legemidler som cisaprid reduserer biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.

Amantadin

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

Ionebytterresiner

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

Cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

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

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, potenserer effekten av muskelrelakserende midler slik som kurarederivater.

Ciklosporin

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

Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer

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

Metyldopa

Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av metyldopa og hydroklortiazid.

Karbamazepin

Pasienter som bruker hydroklortiazid samtidig med karbamazepin kan utvikle hyponatremi. Slike pasienter bør informeres om muligheten for hyponatremi og bør følges opp deretter.

Jodholdige kontrastmidler

Ved diuretika-indusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparatet. Pasienter bør rehydreres før bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Valsartan

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere under første trimester av svangerskapet fører til økt risiko for teratogenese, men en liten økning i risikoen kan ikke utelukkes. Det finnes ingen kontrollerte epidemiologiske data for risikoen med angiotensin II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister), men lignende risiko kan foreligge for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, bytte til alternativ antihypertensjonsbehandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet er påvist, bør behandlingen med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling igangsettes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan gi føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket forbenning av skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjonen og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør overvåkes nøye for hypotensjon dersom moren har brukt AII-reseptorantagonister (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk. Diovan Comp anbefales derfor ikke under amming. Alternative behandlinger med bedre etablerte sikkerhetsprofiler under amming er å foretrekke, særlig ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende Diovan Comps påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring av bil eller bruk av maskiner bør en ta hensyn til at det av og til kan forekomme svimmelhet eller tretthet.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og ved laboratorieundersøkelser og som opptrer hyppigere med valsartan i kombinasjon med hydroklortiazid sammenlignet med placebo, og bivirkninger fra individuell innrapportering etter markedsføring er presentert nedenfor etter organklasser. Kjente bivirkninger fra hver komponent gitt alene, men som ikke er sett i kliniske studier, kan forekomme under behandling med valsartan/hydroklortiazid.

Bivirkninger

Bivirkningene er oppført etter frekvens, de hyppigste først, ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkningsfrekvenser for valsartan/hydroklortiazid

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige	Dehydrering
----------------	-------------

Nevrologiske sykdommer

Svært sjeldne	Svimmelhet
---------------	------------

Mindre vanlige	Parestesier
----------------	-------------

Ikke kjent	Synkope
------------	---------

Øyesykdommer

Mindre vanlige	Tåkesyn
----------------	---------

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige	Tinnitus
----------------	----------

Karsykdommer

Mindre vanlige	Hypotensjon
----------------	-------------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige	Hoste
----------------	-------

Ikke kjent	Ikke-kardialt lungeødem
------------	-------------------------

Gastrointestinale sykdommer

Svært sjeldne Diaré

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige Myalgi

Svært sjeldne Artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent Redusert nyrefunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige Tretthet (fatigue)

Undersøkelser

Ikke kjent Økning i serum urinsyre, serumbilirubin og serumkreatinin, hypokalemi, hyponatremi, forhøyet blod-urea-nitrogen, nøytropeni

Tilleggsinformasjon med hensyn på de ulike komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av de ulike komponentene kan være potensielle bivirkninger også ved behandling med Diovan Comp, selv om de ikke er sett i kliniske studier eller etter markedsføring.

Tabell 2. Bivirkningsfrekvenser for valsartan**Sykdommer i blod og lymfatiske organer**

Ikke kjent Redusert hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent Andre overfølsomhetsreaksjoner/allergiske reaksjoner, inkludert serumsyke

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent Økning av serumkalium, hyponatremi

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige Vertigo

Karsykdommer

Ikke kjent Vaskulitt

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige Abdominale smerter

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent Forhøyede leverfunksjonsverdier

Hud- og underhudssykdommer

Ikke kjent Angioødem, bulløs dermatitt, utslett, kløe

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent Nyresvikt

Tabell 3: Bivirkningsfrekvenser for hydroklortiazid

Hydroklortiazid har blitt forskrevet i stor utstrekning i mange år, ofte med høyere doser enn det som gis i Diovan Comp. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med tiaziddiuretika som monoterapi, inkludert hydroklortiazid:

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Ikke kjent Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne Trombocytopeni, enkelte ganger med purpura
Svært sjeldne Agranulocytose, leukopeni, hemolytisk anemi, benmargssvikt

Ikke kjent	Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Hypokalemi, forhøyede serumlipider (ved behandling med høye doser).
Vanlige	Hyponatremi, hypomagnesemi, hyperurikemi,
Sjeldne	Hyperkalsemi, hyperglykemi, glukosuri og forverring av diabetisk metabolsk tilstand
Svært sjeldne	Hypokloremisk alkalose
Psykiatriske lidelser	
Sjeldne	Depresjon, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne	Hodepine, svimmelhet, parestesi
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synshemming
Ikke kjent	Koroidal effusjon, akutt trangvinklet glaukom
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Hjertearytmier
Karsykdommer	
Vanlige	Postural hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4), respiratorisk distress, inkludert pneumonitt og lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Tap av appetitt, mild kvalme og oppkast
Sjeldne	Forstoppelse, gastrointestinalt ubehag, diaré
Svært sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Intrahepatisk kolestase eller gulsott
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	Nedsatt nyrefunksjon, akutt nyresvikt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Urtikaria og andre typer utslett
Sjeldne	Fotosensitivitet
Svært sjeldne	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse, kutan lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus
Ikke kjent	Erythema multiforme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Feber, asteni
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Muskelspasmer
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Impotens

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av hydroklortiazid i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med valsartan kan føre til uttalt hypotensjon, som kan føre til nedsatt bevissthetsnivå, sirkulatorisk kollaps og/eller sjokk. I tillegg kan følgende tegn og symptomer opptre som følge av en overdosering med hydroklortiazidkomponenten: Kvalme, søvnighet, hypovolemi, og elektrolyttforstyrrelser assosiert med hjertearytmier og muskelkramper.

Behandling

De terapeutiske tiltakene er avhengig av tidspunkt for inntaket samt typen og alvorlighetsgraden av symptomene. Det er viktig å få stabilisert den sirkulatoriske tilstanden.

Hvis hypotensjon inntreffer, bør pasienten legges i horisontal stilling og elektrolytt- og væsketilførsel bør gis raskt.

Valsartan kan ikke fjernes ved hemodialyse pga. sterk binding til plasmaproteiner, mens eliminasjonen av hydroklortiazid kan oppnås ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister og diuretika, valsartan og diuretika;
ATC-kode: C09D A03.

Valsartan/hydroklortiazid

Kun for 80 mg/12,5 mg:

I en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert studie hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk av kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) sammenlignet med hydroklortiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) og hydroklortiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). I tillegg responderte (dvs. diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller blodtrykksreduksjon ≥ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 80/12,5 mg (60 %) sammenlignet med hydroklortiazid 12,5 mg (25 %) og and hydroklortiazid 25 mg (27 %).

I en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert studie hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med valsartan 80 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk av kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) sammenlignet med valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) og valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). I tillegg responderte (dvs. diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller blodtrykksreduksjon ≥ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 80/12,5 mg (51 %) sammenlignet med valsartan 80 mg (36 %) og valsartan 160 mg (37 %).

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med faktorielt design ble forskjellige dosekombinasjoner av valsartan/ hydroklortiazid sammenlignet med sine respektive enkeltkomponenter. Det ble observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk av kombinasjonen valsartan/ hydroklortiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og både hydroklortiazid 12,5 mg

(7,3/7,2 mmHg) og valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). I tillegg responderte (dvs. diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller blodtrykksreduksjon $\geq$ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 80/12,5 mg (64 %) sammenlignet med placebo (29 %) og hydroklortiazid (41 %).

Kun for 160 mg/12,5 mg og 160 mg/25 mg:

I en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert studie hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk av kombinasjonen valsartan/ hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenlignet med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). I tillegg responderte (dvs. blodtrykk < 140/90 mmHg eller systolisk blodtrykksreduksjon $\geq$ 20 mmHg eller diastolisk blodtrykksreduksjon $\geq$ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenlignet med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert studie hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med valsartan 160 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk av både kombinasjonen valsartan/ hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/ hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenlignet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskjellen i blodtrykksreduksjoner mellom dosene på 160/25 mg og 160/12,5 mg var også statistisk signifikant. I tillegg responderte (dvs. diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller blodtrykksreduksjon $\geq$ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenlignet med valsartan 160 mg (49 %).

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med faktorielt design ble forskjellige dosekombinasjoner av valsartan/ hydroklortiazid sammenlignet med sine respektive enkeltkomponenter. Det ble observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk av kombinasjonen valsartan/ hydroklortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og de respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). I tillegg responderte (dvs. diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller blodtrykksreduksjon $\geq$ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/ hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenlignet med placebo (29 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %), og valsartan 160 mg (59 %).

Kun for 320 mg/12,5 mg og 320 mg/25 mg:

I en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert studie hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med valsartan 320 mg, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk både av kombinasjonen valsartan/ hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) og valsartan/ hydroklortiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) sammenlignet med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Forskjellen i systoliske blodtrykksreduksjoner mellom dosene på 320/25 mg og 320/12,5 mg var også statistisk signifikant. I tillegg responderte (dvs. diastolisk blodtrykk < 90 mmHg eller blodtrykksreduksjon $\geq$ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) og 320/12,5 mg (69 %) sammenlignet med valsartan 320 mg (53 %).

I en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med faktorielt design ble forskjellige dosekombinasjoner av valsartan/ hydroklortiazid sammenlignet med sine respektive enkeltkomponenter. Det ble observert signifikant større gjennomsnittlige systoliske/diastoliske blodtrykksreduksjoner ved bruk av kombinasjonen valsartan/ hydroklortiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) og 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) sammenlignet med placebo (7,0/5,9 mmHg) og de respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) og valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). I tillegg responderte (dvs. diastolisk

blodtrykk < 90 mmHg eller blodtrykksreduksjon ≥ 10 mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som stod på valsartan/ hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) og 320/12,5 mg (83 %) sammenlignet med placebo (45 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %), og valsartan 320 mg (69 %).

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

Doseavhengig reduksjon av serumkalium forekom i kontrollerte kliniske studier med valsartan + hydroklortiazid. Reduksjon av serumkalium forekom hyppigere blant pasientene som fikk 25 mg hydroklortiazid enn hos de som fikk 12,5 mg hydroklortiazid. I kontrollerte kliniske studier med valsartan/ hydroklortiazid ble den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid svekket av valsartans kaliumsparende effekt.

Fordelaktig effekt av valsartan i kombinasjon med hydroklortiazid på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet er per i dag ukjent.

Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Valsartan

Valsartan er en oralt aktiv og spesifikk angiotensin II (Ang II)-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT₁-reseptor subtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Det økte plasmanivået av Ang II som følger etter en AT₁-reseptorblokkade med valsartan, kan stimulere ublokkerte AT₂-reseptorer, noe som synes å motvirke effekten av AT₁-reseptoren. Valsartan har ingen partiell agonistaktivitet på AT₁-reseptoren og har mye større (cirka 20 000 ganger) affinitet for AT₁-reseptoren enn for AT₂-reseptoren. Valsartan er ikke kjent for å binde til eller blokkere andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er kjent som viktige for den kardiovaskulære reguleringen.

Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase II, som omdanner Ang I til Ang II og degraderer bradykinin. Siden det ikke er noen effekt på ACE og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det lite trolig at angiotensin II-antagonister vil bli assosiert med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med ACE-hemmere, var insidensen av tørrhoste signifikant ($P < 0,05$) mindre hos pasienter som ble behandlet med valsartan enn hos pasienter behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % kontra 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde fått tørrhoste under behandling med ACE-hemmere, utviklet 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19,0 % av forsøkspersonene som fikk et tiaziddiuretikum, hoste, sammenlignet med 68,5 % av forsøkspersonene som ble behandlet med en ACE-hemmer ($P < 0,05$).

Administrasjon av valsartan til pasienter med hypertensjon resulterer i en reduksjon av blodtrykk uten å påvirke hjerterefrekvensen. Hos de fleste pasienter inntreffer antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4–6 timer etter inntak av én enkelt oral dose.

Antihypertensiv effekt varer mer enn 24 timer etter inntak. Ved gjentatt dosering vil den maksimale blodtrykksreduksjonen vanligvis foreligge innen 2–4 uker og opprettholdes ved langtidsbehandling. Ved kombinasjon med hydroklortiazid oppnås en signifikant tilleggsreduksjon av blodtrykket.

Brå seponering av valsartan har ikke vært assosiert med ”rebound” hypertensjon eller andre bivirkninger.

Hos hypertensive pasienter med diabetes type 2 og mikroalbuminuri, har valsartan vist seg å redusere utskillelsen av albumin i urinen. MARVAL-studien (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersøkte reduksjonen i utskillelse av albumin i urinen (UAE) ved bruk av valsartan (80-160 mg/dag) kontra amlodipin (5-10 mg/dag) hos 332 pasienter med type 2 diabetes (gjennomsnittsalder: 58 år, 265 menn) og mikroalbuminuri (valsartan: 58 mikrog/min; amlodipin: 55,4 mikrog/min), normalt eller høyt blodtrykk og med opprettholdt nyrefunksjon (blodkreatinin < 120 mikromol/l). Ved 24 uker ble UAE redusert ($p < 0,001$) med 42 % (–24,2 mikrog/min; 95 % CI: –40,4 til –19,1) med valsartan og omtrent 3 % (–1,7 mikrog/min; 95 % CI: –5,6 til 14,9) med amlodipin på tross av omtrent like stor

blodtrykksreduksjon i begge gruppene. Studien Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) undersøkte nærmere valsartans effekt på reduksjon av UAE hos 391 hypertensive pasienter (BP=150/88 mmHg) med type 2-diabetes, albuminuri (gjennomsnitt=102 mikrog/min; 20-700 mikrog/min) og opprettholdt nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80 mikromol/l). Pasientene ble randomisert til én av tre doser valsartan (160, 320 og 640 mg/od) og behandlet i 30 uker. Formålet med studien var å bestemme optimal valsartandose for reduksjon av UAE hos hypertensive pasienter med diabetes type 2. Ved 30 uker var den prosentvise endringen i UAE signifikant redusert med 36 % fra baseline med valsartan 160 mg (95 % CI: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % CI: 31 til 54 %). Det ble konkludert med at 160-320 mg valsartan ga klinisk relevante reduksjoner i UAE hos hypertensive pasienter med type 2-diabetes.

Annet: Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") og VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes"))).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaenes aktivitet og hemmingen av NaCl-transporteren i den distale del av nyretubuli. Virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er hemming av Na⁺Cl-symporteren, muligens ved å konkurrere om Cl⁻ bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmarenin-aktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via urin og reduksjon av serumkalium. Renin-aldosteron-koblingen medieres av angiotensin II, slik at ved samtidig administrering av valsartan vil reduksjonen i serumkalium være mindre uttalt enn ved hydroklortiazid monoterapi.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av hydroklortiazid i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av hydroklortiazid (≥50 000 mg kumulativ dose) ble

assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for hydroklortiazid: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Valsartan/hydroklortiazid

Systemisk biotilgjengelighet av hydroklortiazid reduseres med ca. 30 % ved samtidig administrering av valsartan. Kinetikken av valsartan påvirkes derimot ikke i betydelig grad ved samtidig administrering av hydroklortiazid. Denne observerte interaksjonen har imidlertid ingen betydning for bruken av kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid, siden kliniske studier viser en tydelig antihypertensiv effekt av kombinasjonspreparatet, større enn den som oppnås ved monoterapi med hvert av legemidlene eller placebo.

Valsartan

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av valsartan alene oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner etter 2–4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Inntak av mat reduserer eksponeringen (målt som AUC) for valsartan med omtrent 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) med omtrent 50 %, selv om det fra omtrent 8 timer etter dosering var tilnærmet lik valsartankonsentrasjon i plasma for gruppene som inntok mat, og som fastet. Denne reduksjonen i AUC etterfølges imidlertid ikke av en klinisk signifikant reduksjon i den terapeutiske effekten. Valsartan kan derfor gis enten med eller utenom måltider.

Distribusjon

Steady-state distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrasjon er omtrent 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke distribueres i omfattende grad til vevet. Valsartan bindes i høy grad til serumproteiner (94–97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon

Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omtrent 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er identifisert i plasma ved lave konsentrasjoner (mindre enn 10 % av valsartans AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Valsartan viser multieksponensiell nedbrytingskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ t og $t_{1/2\beta}$ omtrent 9 t). Valsartan elimineres hovedsakelig via feces (omtrent 83 % av dosen) og urin (omtrent 13 % av dosen), hovedsakelig som uendret legemiddel. Etter intravenøs administrasjon er plasmaclearance av valsartan omtrent 2 l/t, og renal clearance er 0,62 l/t (omtrent 30 % av total clearance). Halveringstiden til valsartan er 6 timer.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter oral dosering ($t_{\max}$ ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området. En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har liten klinisk betydning. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter oral administrasjon..

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4-8 l/kg.

Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erytrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsakelig som uforandret legemiddel. Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

En noe høyere systemisk eksponering for valsartan ble observert hos noen eldre forsøkspersoner sammenlignet med yngre forsøkspersoner. Dette har imidlertid ikke vist seg å ha noen klinisk signifikans.

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved anbefalt dose Diovan Comp er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med en glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på 30–70 ml/min.

Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$) eller fra pasienter i dialyse. Valsartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner og kan ikke fjernes ved dialyse, mens eliminasjonen av hydroklortiazid kan oppnås ved dialyse.

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskillelshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Hydroklortiazid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

I en farmakokinetisk studie med pasienter med mild ($n=6$) til moderat ($n=5$) nedsatt leverfunksjon, økte valsartaneksponeringen til det dobbelte sammenlignet med friske frivillige (se pkt. 4.2 og 4.4). Det finnes ingen dokumentasjon på bruk av valsartan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Leversykdom påvirker ikke farmakokinetikken av hydroklortiazid signifikant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Potensiell toksisitet ved kombinasjonen av valsartan og hydroklortiazid etter oral administrering er undersøkt hos rotter og silkeaper i studier av opptil seks måneders varighet. Det var ingen funn som ville utelukke bruken av terapeutiske doser hos mennesker.

Forandringer som ble sett ved bruken av denne kombinasjonen i kroniske toksisitetsstudier skyldes trolig valsartankomponenten. Toksikologisk målorgan var nyre, og reaksjonen var mer uttalt hos silkeaper enn hos rotter. Kombinasjonen førte til nyreskade (nefropati med tubulær basofili, forhøyet plasmaurea, plasmakreatinin og serumkalium, økt urinvolume og elektrolytter i urin ved doser fra 30 mg/kg/dag valsartan + 9 mg/kg/dag hydroklortiazid hos rotter, og ved doser fra 10 + 3 mg/kg/dag hos silkeaper), trolig pga. endret renal hemodynamikk. Disse dosene hos rotter representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger maksimal anbefalt human dose valsartan og hydroklortiazid på mg/m^2 grunnlag. Disse dosene hos silkeaper representerer henholdsvis 0,3 og 1,2 ganger maksimal anbefalt

human dose valsartan og hydroklortiazid på mg/m² grunnlag. (Beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag valsartan kombinert med 25 mg/dag hydroklortiazid og en pasient på 60 kg).

Høye doser av kombinasjonen valsartan + hydroklortiazid forårsaket reduksjon i røde blodcelleparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt, doser fra 100 + 31 mg/kg/dag hos rotter og 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaper). Disse dosene hos rotter representerer henholdsvis 3,0 og 12 ganger maksimal anbefalt human dose valsartan og hydroklortiazid på mg/m² grunnlag. Disse dosene hos silkeaper representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger maksimal anbefalt human dose valsartan og hydroklortiazid på mg/m² grunnlag. (Beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag valsartan kombinert med 25 mg/dag hydroklortiazid og en pasient på 60 kg).

Det ble sett skader i mageslimhinnen hos silkeaper (doser fra 30 + 9 mg/kg/dag). Kombinasjonen førte også til hyperplasi av afferente arterioler i nyrene (ved doser på 600 + 188 mg/kg/dag hos rotter og doser fra 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaper). Disse dosene hos silkeaper representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger maksimal anbefalt human dose valsartan og hydroklortiazid på mg/m² grunnlag. Disse dosene hos rotter representerer henholdsvis 18 og 73 ganger maksimal anbefalt human dose valsartan og hydroklortiazid, på mg/m² grunnlag. (Beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag valsartan kombinert med 25 mg/dag hydroklortiazid og en pasient på 60 kg).

Ovennevnte effekter skyldes trolig de farmakologiske effektene av høye valsartandoser (blokade av angiotensin II-indusert hemming av reninfrigjøring, med stimulering av reninproduserende celler) og observeres også ved bruk av ACE-hemmere. Disse funnene har trolig ingen relevans for bruk av terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

Kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid er ikke blitt testet med henblikk på mutagenitet, kromosomavvik eller karsinogenitet ettersom det ikke er sett interaksjoner mellom de to forbindelsene. Både valsartan og hydroklortiazid er imidlertid testet individuelt for mutagenitet, kromosomavvik og karsinogenitet, med negative funn.

Hos rotter førte toksiske doser valsartan til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m² grunnlag. (Beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg). Tilsvarende funn ble sett med valsartan/hydroklortiazid hos rotter og kaniner. Ved embryoføtale utviklingsstudier (Segment II) med valsartan/hydroklortiazid hos rotter og kaniner ble det ikke sett tegn til teratogenisitet. Føtotoksisitet knyttet til maternell toksisitet ble imidlertid observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

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

Mikrokrystallinsk cellulose

Silika, kolloidal vannfri

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Drasjering:

80 mg/12,5 mg:

Hypromellose

Makrogol 8000

Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

160 mg/12,5 mg:

Hypromellose
Makrogol 8000
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

160 mg/25 mg:

Hypromellose
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

320 mg/12,5 mg:

Hypromellose
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

320 mg/25 mg:

Hypromellose
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

80 mg/12,5 mg: Kalenderpakninger inneholdende 28 tabletter og 98 tabletter. Blisterbrettene består av PVC/PE/PVDC eller PVC/PVDC/Alu.

160 mg/12,5 mg: Kalenderpakninger inneholdende 28 tabletter og 98 tabletter. Blisterbrettene består av PVC/PE/PVDC eller PVC/PVDC/Alu.

160 mg/25 mg: Kalenderpakninger inneholdende 98 tabletter. Blisterbrettene består av PVC/PE/PVDC eller PVC/PVDC/Alu.

320 mg/12,5 mg og 320 mg/25 mg: Kalenderpakninger inneholdende 98 tabletter. Blisterbrettene består av PVC/PVDC/Alu.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Diovan Comp 80 mg/12,5 mg:	97-2716
Diovan Comp 160 mg/12,5 mg:	01-10079
Diovan Comp 160 mg/25 mg:	01-10080
Diovan Comp 320 mg/12,5 mg:	06-4074
Diovan Comp 320 mg/25 mg:	06-4075

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Diovan Comp 80 mg/12,5 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 1999
Siste fornyelse: 29. mai 2010

Diovan Comp 160 mg/12,5 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 25. mars 2004
Siste fornyelse: 29. mai 2010

Diovan Comp 160 mg/25 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 07. mars 2005
Siste fornyelse: 29. mai 2010

Diovan Comp 320 mg/12,5 mg og 320 mg/25 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 22. januar 2008
Siste fornyelse: 29. mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2022