

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

### Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

### Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

### Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter

En filmdrasjert tablett inneholder 320 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

### Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

En filmdrasjert tablett inneholder 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

80 mg/12,5 mg: De filmdrasjerte tablettene er rosa, ovale, bikonvekse.

160 mg/12,5 mg: De filmdrasjerte tablettene er rødbrune, ovale, bikonvekse.

160 mg/25 mg: De filmdrasjerte tablettene er lysebrune, ovale, bikonvekse.

320 mg/12,5 mg: rosa, ovale, bikonvekse tabletter.

320 mg/25 mg: lysegule, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med delestrek på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka fast dosekombinasjon er indisert hos pasienter hvis blodtrykk ikke er adekvat kontrollert med valsartan eller hydroklortiazid som monoterapi.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

Anbefalt dosering av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 80 mg/12,5 mg er én filmdrasjert tablett daglig.

Anbefalt dosering av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/12,5 mg er én filmdrasjert tablett daglig.

Anbefalt dosering av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg er én filmdrasjert tablett daglig.

Anbefalt dosering av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/12,5 mg er én filmdrasjert tablett daglig.

Anbefalt dosering av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg er én filmdrasjert tablett daglig.

Dosetitrering med de enkelte komponentene anbefales. Ved hvert tilfelle bør opptitrering av individuelle komponenter til neste dose følges for å redusere risikoen for hypotensjon og andre bivirkninger.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes hos pasienter hvis blodtrykk ikke er adekvat kontrollert med valsartan eller hydroklortiazid som monoterapi, forutsatt at den anbefalte dosetitreringssekvensen for de individuelle komponentene er fulgt.

Den kliniske responsen på Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka bør evalueres etter oppstart av behandling, og hvis blodtrykket fortsatt er ukontrollert kan dosen av én eller begge komponentene økes til en maksimal dose valsartan/hydroklortiazid på 320 mg/25 mg.

Den antihypertensive effekten foreligger hovedsakelig innen 2 uker.

Hos de fleste pasientene observeres maksimal effekt innen 4 uker. Hos enkelte pasienter er det imidlertid nødvendig med 4-8 ukers behandling. Dette bør tas med i betraktningen ved dosetitrering.

Dersom ingen relevant tilleggseffekt observeres med Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg etter 8 uker, bør ytterligere eller alternativ antihypertensiv behandling overveies (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### Administrasjonsmåte

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka kan tas uavhengig av matinntak og bør tas med vann.

### Spesielle populasjoner

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR)  $\geq 30$  ml/min). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 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*

Valsartandosen bør ikke overstige 80 mg hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase (se pkt. 4.4). Ingen dosejustering av hydroklortiazid er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. På grunn av valsartan-komponenten er Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller med biliær cirrhose og kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Eldre pasienter*

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter.

### *Pediatrik populasjon*

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka er ikke anbefalt brukt hos barn under 18 år grunnet manglende data om sikkerhet og effekt.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskap (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 Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 stoffer som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin) er ikke anbefalt. Hensiktsmessig kontroll av kalium anbefales.

#### *Hydroklortiazid*

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

Behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, har vært assosiert med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Tiazider, inkludert hydroklortiazid, øker utskillelsen av magnesium via urin, noe som kan resultere i hypomagnesemi. Kalsiumutskillelsen reduseres av tiaziddiuretika, noe som kan resultere i hyperkalsemi. Som for enhver pasient som behandles med diuretika, anbefales periodisk bestemmelse av serumelektrolytter ved hensiktsmessige intervaller.

### 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 i sjeldne tilfeller forekomme etter behandlingsstart med valsartan og hydroklortiazid. Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandling med kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid igangsettes .

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

Hos pasienter med nyrefunksjon som kan være avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. hos pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt), er behandling med ACE-hemmere 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 kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid hos pasienter med alvorlig hjertesvikt er ikke klarlagt. Det kan derfor ikke utelukkes at behandling med valsarten og hydroklortiazid kan være assosiert med svekket nyrefunksjon pga. legemidlets hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka bør ikke brukes hos disse pasientene.

### Nyrearteriostenose

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka bør ikke brukes til å behandle hypertensjon hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre ettersom blodurea og serumkreatinin kan øke i denne pasientgruppen.

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka ettersom deres renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert.

#### Aorta- og mitralklaffstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som for alle andre vasodilaterende legemidler bør særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose, eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatin clearance  $\geq 30$  ml/min (se pkt. 4.2). Periodisk måling av kalium-, kreatinin- og urinsyrenivå i serum anbefales når Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### Nyretransplantasjon

Det foreligger ingen erfaring med sikkerhet ved bruk av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett 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 man 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. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og behandling med Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka skal ikke gjenopptas (se pkt. 4.8).

#### Systemisk lupus erythematosus

Det er rapportert om forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus i forbindelse med bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

#### Andre metabolske forstyrrelser

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetiske pasienter kan det være påkrevet med dosejustering av insulin eller orale hypoglykemika.

Tiazider kan redusere kalsimutskillelse via urin og forårsake en periodisk og svak økning i serumkalsium ved fravær av kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Markert hyperkalsemi kan være bevis på underliggende hyperparatyreooidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester på paratyreoideafunksjon.

#### Fotosensitivitet

Tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner har vært rapportert i forbindelse med bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Det anbefales å seponere behandlingen dersom det oppstår fotosensitivitetsreaksjoner under behandlingen. Dersom det anses nødvendig med readministrasjon av diuretikumet, anbefales det å beskytte eksponerte områder mot sol eller kunstige UVA-stråler.

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (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 sekundær trangvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi 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 legemidlet 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 blokkade 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 blokkade 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 blokkade 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 (HCTZ).

Fotosensiterende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ 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 hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ 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 Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (total lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### Interaksjoner relatert til både valsartan og hydroklortiazid

###### Samtidig bruk anbefales ikke

###### *Litium*

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og litiumtoksisitet har vært rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider, inkludert hydroklortiazid. På grunn av mangel på erfaring med samtidig bruk av valsartan og litium, er denne kombinasjonen ikke anbefalt. Dersom det anses nødvendig å benytte kombinasjonen, anbefales nøye monitorering av litiumkonsentrasjonen i serum.

###### Samtidig bruk som krever forsiktighet

###### *Andre antihypertensiva*

Kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid kan øke effektene av andre legemidler med antihypertensive egenskaper (f.eks. guanetidin, metyldopa, kardilaterende midler, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister, betablokkere, kalsiumkanalblokkere og reninhemmere).

###### *Pressoraminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)*

Mulig redusert respons på pressoraminer. Den kliniske betydningen av denne effekten er usikker og ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken av dem.

###### *Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalicylsyre (>3 g/dag), og ikke-selektive NSAIDs*

NSAIDs kan dempe den antihypertensive effekten av både AII-reseptorantagonister og hydroklortiazid ved samtidig administrering. Videre kan samtidig bruk av Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjon og økt serumkalium. Monitorering av nyrefunksjon og adekvat hydrering av pasienten under oppstart av behandling er derfor anbefalt.

##### Interaksjoner relatert til valsartan

###### *Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

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, kaliumtilskudd, saltsubstitutter som inneholder kalium og andre substanser som kan gi økte kaliumnivåer*

Dersom det vurderes nødvendig å gi et legemiddel som påvirker kaliumnivåene i kombinasjon med valsartan, tilrådes monitorering av plasmakaliumnivåer.

###### *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*

I legemiddelinteraksjonsstudier med valsartan ble det ikke funnet interaksjoner av klinisk signifikans for verken valsartan eller noen av følgende substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin og indometacin kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka (se interaksjoner relatert til hydroklortiazid).

#### Interaksjoner relatert til hydroklortiazid

##### *Samtidig bruk som krever forsiktighet*

##### *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 dets derivater).

Kontroll av plasmakaliumnivået 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 bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet sammen med 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 tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå, og føre til digitalisinduserte hjertearytmier (se pkt. 4.4).

##### *Kalsiumsalter og vitamin D*

Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potencere økning 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 (orale midler og insulin)*

Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig.

Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risikoen for melkesyreacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt relatert til hydroklortiazid.

##### *Betablokkere og diazoksid*

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

##### *Legemidler brukt i behandling av gikt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)*

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig da 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 midler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal motilitet*

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

#### *Amantadin*

Tiazider, 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 midler*

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske midler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

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

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, potenserer virkningen 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 sentralnervesystemet eller ved direkte kardilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.

#### *Metyldopa*

I litteraturen er det rapportert om isolerte tilfeller av hemolytisk anemi hos pasienter som brukte hydroklortiazid og metyldopa samtidig.

#### *Jodholdige kontrastmidler*

Ved diuretikainduert dehydrering foreligger en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt med høye doser av jodproduktet. Pasienter bør rehydreres før administrering.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

#### *Valsartan*

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

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogenisitet ved eksponering for ACE-hemmere i første trimester av graviditet har ikke vært tilstrekkelig for en konklusjon, men en liten økning i risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-



reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

#### *Hydroklortiazid*

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester.

Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid passerer placenten. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid kan bruk under andre og tredje trimester kompromittere føtoplacental perfusjon og kan forårsake føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

#### *Amming*

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk hos mennesker. Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka anbefales derfor ikke under amming. Alternative behandlinger med bedre klarlagte sikkerhetsprofiler i forbindelse med amming er foretrukket, spesielt ved amming av et nyfødt eller prematurt spedbarn.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av valsartan-hydroklortiazidkombinasjonen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan oppstå, og det anbefales derfor å ta hensyn til dette ved bilkjøring eller betjening av maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger rapportert i kliniske studier og laboratoriefunn som opptrer hyppigere med valsartan i kombinasjon med hydroklortiazid sammenlignet med placebo, samt bivirkninger fra individuelle rapporter etter markedsføring, er angitt nedenfor etter organklasser. Kjente bivirkninger av hver komponent gitt alene, men som ikke er sett i kliniske studier, kan forekomme under behandling med valsartan/hydroklortiazid.

Bivirkningene er rangert etter frekvens, de hyppigste først, på følgende måte: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$ ,  $1 < 10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens av bivirkninger med valsartan/hydroklortiazid

##### **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer**

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

##### **Nevrologiske sykdommer**

Svært sjeldne	Svimmelhet
Mindre vanlige	Parestesier
Ikke kjent	Synkope

**Øyesykdommer**

Mindre vanlige Uklart syn

**Sykdommer i øre og labyrint**

Mindre vanlige Tinnitus

**Karsykdommer**

Mindre vanlige Hypotensjon

**Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum**

Mindre vanlige Hoste

Ikke kjent Nonkardiogent pulmonært ødem

**Gastrointestinale sykdommer**

Svært sjeldne Diaré

**Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett**

Mindre vanlige Myalgi

Svært sjeldne Artralgi

**Sykdommer i nyre og urinveier**

Ikke kjent Nedsatt nyrefunksjon

**Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet**

Mindre vanlige Fatigue

**Undersøkelser**

Ikke kjent Økt serumurinsyre, økt serumbilirubin og serumkreatinin, hypokalemi, hyponatraemi, forhøyet blodureanitrogen, nøyтроpeni

Tilleggsinformasjon med hensyn på de ulike komponentene

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

Tabell 2. Frekvens av bivirkninger med valsartan**Sykdommer i blod og lymfatiske organer**

Ikke kjent Redusert hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni

**Forstyrrelser i immunsystemet**

Ikke kjent Andre hypersensitivitetsreaksjoner/allergiske reaksjoner inkludert serumsykdom

**Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer**

Ikke kjent Økt serumkalium, hyponatremi

**Sykdommer i øre og labyrint**

Mindre vanlige Vertigo

**Karsykdommer**

Ikke kjent Vaskulitt

**Gastrointestinale sykdommer**

Mindre vanlige Abdominal smerte

**Sykdommer i lever og galleveier**

Ikke kjent Forhøyede leverfunksjonsverdier

**Hud- og underhudssykdommer**

Ikke kjent Angioødem, utslett, kløe

**Sykdommer i nyre og urinveier**

Ikke kjent Nyresvikt

Tabell 3. Frekvens av bivirkninger med hydroklortiazid

Hydroklortiazid har vært mye brukt i mange år, ofte i høyere doser enn de som inngår i Valsartan Hydrochlorotiazide Krka. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med tiaziddiuretika alene, inkludert hydroklortiazid.

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

Ikke kjent Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)<sup>1</sup>

**Sykdommer i blod og lymfatiske organer**

Sjeldne Trombocytopeni, noen ganger med purpura  
Svært sjeldne Agranulocytose, leukopeni, hemolytisk anaemi, 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 Synsforstyrrelse  
Ikke kjent Akutt trangvinklet glaukom, koroidal effusjon

**Hjertesykdommer**

Sjeldne Hjerterytmier

**Karsykdommer**

Vanlige Postural hypotensjon

**Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum**

Svært sjeldne Respirasjonsbesvær inkludert pneumonitt og pulmonært ødem, akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

**Gastrointestinale sykdommer**

Vanlige Tap av appetitt, mild kvalme og brekninger  
Sjeldne Forstoppelse, gastrointestinalt ubehag, diaré  
Svært sjeldne Pankreatitt

**Sykdommer i lever og galleveier**

Sjeldne Intrahepatisk kolestase eller ikterus

**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 erythematosus-lignende

	reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erythematosus
Ikke kjent	Erythema multiforme
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Ikke kjent	Feber, asteni
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Ikke kjent	Muskelspasmer
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige	Impotens

<sup>1</sup> Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Overdosering med valsartan kan resultere i uttalt hypotensjon som kan føre til redusert bevissthet, 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

Behandlingen avhenger av tidspunkt for inntaket, samt type og alvorlighetsgrad av symptomene. Det er av primær viktighet å få stabilisert den sirkulatoriske tilstanden. Dersom hypotensjon inntreffer bør pasienten legges i horisontal stilling, og salt- og væsketilførsel bør gis raskt. Valsartan fjernes ikke 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. ATC-kode: C09DA03.

#### Valsartan/hydroklortiazid

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) sammenliknet med hydroklortiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) og hydroklortiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). I tillegg responderte (diastolisk BT < 90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (60 %) sammenliknet med hydroklortiazid 12,5 mg (25 %) og hydroklortiazid 25 mg (27 %).

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med valsartan 80 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) sammenliknet med valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). I tillegg responderte (diastolisk BT<90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (51 %) sammenliknet med valsartan 80 mg (36 %) og valsartan 160 mg (37 %).

I en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, faktordesignet studie som sammenliknet ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid med deres respektive komponenter ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) sammenliknet med placebo (1,9/1,4 mmHg) og både hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) og valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). I tillegg responderte (diastolisk BT<90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (64 %) sammenliknet med placebo (29 %) og hydroklortiazid (41 %).

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenliknet med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). I tillegg responderte (BT<140/90 mmHg eller systolisk blodtrykkreduksjon  $\geq 20$  mmHg eller diastolisk blodtrykkreduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenliknet med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med valsartan 160 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonene valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenliknet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskjellen i blodtrykkereduksjon mellom dosene 160/25 mg og 160/12,5 mg er også statistisk signifikant. I tillegg responderte (diastolisk BT<90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenliknet med valsartan 160 mg (49 %).

I en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, faktorialdesignet studie som sammenliknet ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid med deres respektive komponenter ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) sammenliknet med placebo (1,9/1,4 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 (diastolisk BT<90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenliknet med placebo (29 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %) og valsartan 160 mg (59 %).

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med hydroklortiazid 12,5 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenliknet med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). I tillegg responderte (BT<140/90 mmHg eller systolisk blodtrykkreduksjon  $\geq 20$  mmHg eller diastolisk blodtrykkreduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenliknet med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med valsartan 160 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig

systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonene valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenliknet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskjellen i blodtrykkereduksjon mellom 160/25 mg og 160/12,5 mg er også statistisk signifikant. I tillegg responderte (diastolisk BT <90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenliknet med valsartan 160 mg (49 %).

I en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, faktorialdesignet studie som sammenliknet ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid med deres respektive komponenter ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) sammenliknet 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 (diastolisk BT <90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenliknet med placebo (29 %) og respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %) og valsartan 160 mg (59 %).

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med valsartan 320 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk både med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) og valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) sammenliknet med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Forskjellen i systolisk blodtryksreduksjon mellom dosene 320/25 mg og 320/12,5 mg er også statistisk signifikant. I tillegg responderte (diastolisk BT <90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) og 320/12,5 mg (69 %) sammenliknet med valsartan 320 mg (53 %).

I en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert faktorialdesignet studie som sammenliknet ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid med deres respektive komponenter ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) og 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) sammenliknet 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 (diastolisk BT <90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) og 320/12,5 mg (83 %) sammenliknet med placebo (45 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %) og valsartan 320 mg (69 %).

I en dobbeltblind, randomisert studie med aktiv kontroll hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med valsartan 320 mg ble det observert signifikant større reduksjoner i gjennomsnittlig systolisk/diastolisk blodtrykk med både kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) og valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) sammenliknet med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Forskjellen i systolisk blodtryksreduksjon mellom 320/25 mg og 320/12,5 doser er også statistisk signifikant. I tillegg responderte (diastolisk BT <90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) og 320/12,5 mg (69 %) sammenliknet med valsartan 320 mg (53 %).

I en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, faktorialdesignet studie som sammenliknet ulike dosekombinasjoner av valsartan/hydroklortiazid med deres respektive komponenter, ble det observert signifikant større gjennomsnittlige reduksjoner i systolisk/diastolisk blodtrykk med kombinasjonen valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) og 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) sammenliknet med placebo (7,0/5,9 mmHg) og deres 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 (diastolisk BT <90 mmHg eller reduksjon  $\geq 10$  mmHg) en signifikant større prosentandel av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) og 20/12,5 mg (83 %) sammenlignet med placebo (45 %) og deres respektive monoterapier, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %), og valsartan 320 mg (69 %).

Doseavhengige reduksjoner i serumkalium oppsto i kontrollerte kliniske studier med valsartan + hydroklortiazid. Reduksjon i serumkalium oppsto hyppigere hos pasienter som fikk 25 mg hydroklortiazid enn hos pasienter som fikk 12,5 mg hydroklortiazid. I kontrollerte kliniske studier med valsartan/hydroklortiazid ble den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid dempet av den kaliumsparende effekten til valsartan.

Fordelaktige effekter av valsartan i kombinasjon med hydroklortiazid når det gjelder kardiovaskulær mortalitet og morbiditet er foreløpig 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. Valsartan bindes selektivt til AT<sub>1</sub>-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Det økte plasmanivået av Ang II som følger etter en AT<sub>1</sub>-reseptorblokade med valsartan, kan stimulere ublokkerte AT<sub>2</sub>-reseptorer, noe som synes å motvirke effekten av AT<sub>1</sub>-reseptoren. Valsartan gir ingen partiell agonist-aktivitet på AT<sub>1</sub>-reseptoren og har mye større (ca. 20 000 ganger) affinitet for AT<sub>1</sub>-reseptoren enn for AT<sub>2</sub>-reseptoren. Det er ikke kjent at valsartan binder til eller blokkerer andre hormonreseptorer eller ionekanaler kjent for å være viktige ved kardiovaskulær regulering.

Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase II, som omdanner Ang I til Ang II og degraderer bradykinin. Ettersom det ikke er noen effekt på ACE eller potensiering av bradykinin eller substans P, er det usannsynlig at angiotensin II-antagonister er relatert til hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med en ACE-hemmer, var insidensen av tørrhøste signifikant lavere ( $p < 0,05$ ) hos pasienter behandlet med valsartan enn hos pasienter behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % mot 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde hatt tørrhøste under behandling med ACE-hemmere, utviklet 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19% av de som fikk tiaziddiuretika tørrhøste, sammenlignet med 68,5 % av de som fikk en ACE-hemmer ( $p < 0,05$ ). Administrering av valsartan til pasienter med hypertensjon resulterer i redusert blodtrykk uten å påvirke pulsraten. Hos de fleste pasienter inntreffer den antihypertensive effekten innen 2 timer etter administrering av en oral enkeltdose, og maksimal blodtrykkreduksjon oppnås innen 4-6 timer. Den antihypertensive effekten varer lenger enn 24 timer. Ved gjentatt dosering vil maksimal blodtrykkreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker og denne effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Ved kombinasjon med hydroklortiazid oppnås en signifikant tilleggsreduksjon av blodtrykket.

Brå seponering av valsartan har ikke vært forbundet med tilbakefall av hypertensjon eller andre uønskede kliniske hendelser.

Hos hypertensive pasienter med diabetes type 2 og mikroalbuminuri, er det vist at valsartan reduserer 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/od) kontra amlodipin (5–10 mg/od) hos 332 pasienter med type 2-diabetes (gjennomsnittsalder: 58 år; 265 menn) med mikroalbuminuri (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipin: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), normalt eller høyt blodtrykk og med opprettholdt nyrefunksjon (blodkreatinin <120  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). Ved 24 uker ble UAE redusert ( $p < 0,001$ ) med 42 % (–24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95 % KI: –40,4 til –19,1) med valsartan og omtrent 3 % (–1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95 % KI: –5,6 til 14,9) med amlodipin på tross av liknende grad blodtrykkreduksjon 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20–700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) og opprettholdt nyrefunksjon (gjennomsnittlig serumkreatinin = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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 % KI: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % KI: 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.

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 påvist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er det primære bindingssetet for tiaziddiuretikaenes aktivitet og hemming av NaCl-transport i den distale del av nyretubuli. Tiaziddiuretika virker via hemming av Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-symporteren, muligens ved å konkurrere om Cl<sup>-</sup>-bindingssetet og påvirker dermed mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: direkte økning i utskillelse av natrium og klorid i tilnærmet like mengder, og indirekte ved reduksjon av plasmavolum via denne diuresen, med medfølgende økning i plasmareninaktivitet, økning i aldosteronsekresjonen, økt kaliumtap via urin og redusert serumkalium. Renin-aldosteron-sammenkoplingen medieres av angiotensin II, slik at ved samtidig administrering av valsartan vil reduksjonen i serumkalium være mindre uttalt enn ved monoterapi med hydroklortiazid.

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ 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 HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 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

Den systemiske tilgjengeligheten av hydroklortiazid reduseres med ca. 30 % ved samtidig administrering med valsartan. Kinetikken til valsartan påvirkes ikke markant ved samtidig administrering av hydroklortiazid. Denne observerte interaksjonen har ingen påvirkning på den kombinerte bruken av valsartan og hydroklortiazid ettersom kontrollerte kliniske studier har vist en klar antihypertensiv effekt, større enn den som oppnås ved bruk av ett av virkestoffene alene eller med 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 valsartankonsentrasjonene i plasma er omtrent lik for gruppene som inntok mat og som fastet fra omtrent 8 timer etter dosering. 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. Lave konsentrasjoner (mindre enn 10 % av valsartans AUC) av en hydroksymetabolitt er identifisert i plasma. Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

#### *Utskillelse*

Valsartan viser multieksponeensiell 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 via 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*

Absorpsjonen av hydroklortiazid, etter en oral dose, er hurtig ( $t_{maks}$  ca. 2 t). 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 erythrocytter 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 består av passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

### Spesielle populasjoner

### *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. Begrensede data tyder på at den systemiske clearance av hydroklortiazid er redusert både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med friske unge.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på 30-70 ml/min, ved bruk av anbefalt dose fast kombinasjon av valsartan og hydroklortiazid.

Det finnes ingen tilgjengelige data om fast dosekombinasjon av valsartan og hydroklortiazid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min) og pasienter som gjennomgår dialyse. Valsartan er i stor grad bundet til plasmaproteiner og fjernes trolig ikke ved dialyse, mens clearance av hydroklortiazid vil oppnås med dialyse.

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt gjennomsnittelig maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet 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 hos pasienter med lett (n=6) til moderat (n=5) hepatisk dysfunksjon var eksponering for valsartan omtrent 2 ganger høyere enn hos friske frivillige (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det foreligger ingen data vedrørende bruk av valsartan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Hepatisk sykdom påvirker ikke farmakokinetikken til hydroklortiazid signifikant.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Potensiell toksisitet ved bruk av kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid etter oral administrering er undersøkt i rotter og marmosetter (aper) i studier av opptil seks måneders varighet. Det ble ikke gjort noen funn som skulle ekskludere bruk av terapeutiske doser til mennesker.

Forandringer som ble sett ved bruk av denne kombinasjonen i kroniske toksisitetsstudier, skyldes trolig valsartan-komponenten. Toksikologisk målorgan var nyre, og reaksjonen var mer uttalt hos marmosetter enn hos rotter. Kombinasjonen førte til nyreskade (nefropati med tubulær basofili, forhøyet plasmaurea, plasmakreatinin og serumkalium, økt urinvolum 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 marmosetter), trolig pga. endret renal hemodynamikk. Disse dosene til rotte representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid basert på mg/m<sup>2</sup>. Disse dosene til marmosetter representerer henholdsvis 0,3 og 1,2 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid basert på mg/m<sup>2</sup>. (Beregnet til en oral dose på 320 mg/dag av valsartan i kombinasjon med 25 mg/dag av hydroklortiazid og en pasient på 60 kg.)

Høye doser av kombinasjonen valsartan og hydroklortiazid forårsaket en reduksjon i røde blodcelleparametre (antall erythrocytter, hemoglobin, hematokritt, doser fra 100 + 31 mg/kg/dag hos rotter og 30 + 9 mg/kg/dag hos marmosetter). Disse dosene hos rotte representerer henholdsvis 3,0 og 12 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid basert på mg/m<sup>2</sup>. Disse dosene hos marmosetter representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid basert på mg/m<sup>2</sup>. (Beregnet til en oral dose på 320 mg/dag av valsartan i kombinasjon med 25 mg/dag av hydroklortiazid og en pasient på 60 kg.)

Det ble sett skader på gastrisk mucosa hos marmosetter (fra 30 + 9 mg/kg/d). Kombinasjonen førte også til hyperplasi i de afferente arteriolene i nyrene (fra 600 + 188 mg/kg/dag hos rotter og fra 30 + 9 mg/kg/dag hos marmosetter). Disse dosene hos marmosett representerer henholdsvis 0,9 og 3,5 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid basert på mg/m<sup>2</sup>. Disse dosene hos rotte representerer henholdsvis 18 og 73 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) av valsartan og hydroklortiazid basert på mg/m<sup>2</sup>. (Beregnet til en oral dose på 320 mg/dag av valsartan i kombinasjon med 25 mg/dag av 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 foreligger bevis på interaksjoner mellom de to forbindelsene. Både valsartan og hydroklortiazid er testet individuelt for mutagenitet, kromosomavvik og karsinogenitet, med negative funn for mutagenitet, kromosomavvik og karsinogenitet for valsartan og mutagenitet og kromosomavvik for hydroklortiazid.

Hos rotter førte maternelle toksiske doser valsartan (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektighet og diegiving til lavere overlevelse, lavere kroppsvekt og forsinket utvikling (atskillelse av ytre øre og åpning av ørekanal) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotte (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose basert på en mg/m<sup>2</sup> (beregninger til oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg). Tilsvarende funn ble gjort med valsartan/hydroklortiazid hos rotter og kaniner. I studier på embryoføtal utvikling (Segment II) hos rotte og kanin på valsartan/hydroklortiazid fremkom ingen bevis på teratogenisitet; men det ble observert føtotoksisitet assosiert med maternell toksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Krysskarmellosenatrium

Povidon K-25

Silika, kolloidal vannfri

#### Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol 4000

Jernoksid, rødt (E172) - kun i filmdrasjerte tabletter med styrke 80/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg og 320 mg/12,5 mg

Jernoksid, gult (E172) – kun i filmdrasjerte tabletter med styrke 80/12,5 mg 160/25 mg og 320 mg/25 mg

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C .

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Alu-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 filmdrasjerte tabletter, i eske.

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

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Alu-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 og 280 x 1 filmdrasjerte tabletter, i eske.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Alu-folie): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1 og 280 x 1 filmdrasjerte tabletter, i eske.

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

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Alu-folie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1 og 280 x 1 filmdrasjerte tabletter, i eske.

Valsartan/Hydrochlorothiazide Krka 320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Blister (PVC/PE/PVDC-folie, Alu-folie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1 og 280 x 1 filmdrasjerte tabletter, i eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

80 mg/12,5 mg: 07-5572

160 mg/12,5 mg: 07-5574

160 mg/25 mg: 07-5575

320 mg/12,5 mg: 10-7375

320 mg/25 mg: 10-7376

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg: 2010-02-11/2015-05-15

320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg: 2011-02-10/2015-05-15

## **10. OPPDATERINGSDATO**

19.12.2023