

27. marts 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant", filmovertrukne tabletter 160+12,5 mg og 320+25 mg**

**0. D.SP.NR.**

27835

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hver tablet indeholder 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 160 mg/12,5 mg filmovertrukket tablet indeholder 149,50 mg mg lactose (som lactose vandfri).

Hver 320 mg/25 mg filmovertrukket tablet indeholder 299 mg lactose (som lactose vandfri).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

160 mg/12,5 mg

Mørkerøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en længde på 17,7 ± 0,3 mm og en bredde på 7,1 ± 0,3 mm, præget med **‘365’** på den ene side og ingenting på den anden.

320 mg/25 mg

Mørkerøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en længde på 20,4 ± 0,3 mm og en bredde på 9,6 ± 0,3 mm, præget med **‘368’** på den ene side og ingenting på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Den faste dosiskombination af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" er indiceret til behandling af patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med valsartan eller hydrochlorthiazid i monoterapi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Den anbefalede dosis Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" 160 mg/12.5 mg og 320 mg/25 mg er en filmovertrukken tablet daglig. Individuel dosistitrering med hver af komponenterne anbefales. Optitrering af de individuelle komponenter til næste dosis bør følges i hvert enkelt tilfælde for at mindske risikoen for hypotension og andre bivirkninger.

Hvis klinisk relevant kan direkte skift fra monoterapi til den faste dosiskombination overvejes til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med valsartan eller hydrochlorthiazid som monoterapi under forudsætning af, at den anbefalede dosistitreringssekvens for hver enkelt komponent følges.

Det kliniske respons på Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" skal evalueres, når behandlingen er påbegyndt, og hvis blodtrykket forbliver ukontrolleret, kan dosis øges til en maksimal dosis af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" på 320 mg/25 mg.

Der ses en betydelig antihypertensiv effekt inden for 2 uger.

Hos de fleste patienter ses maksimal effekt inden for 4 uger. Dog kan 4-8 ugers behandling være nødvendig hos nogle patienter. Dette bør tages i betragtning under dosistitrering.

Hvis der ikke ses nogen relevant supplerende effekt med Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" 320 mg/25 mg efter 8 uger, skal behandling med et supplerende eller alternativt antihypertensivt lægemiddel overvejes (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (glomerulær filtreringsrate (GFR) ≥30 ml/min). Pga. indholdet af hydrochlorthiazid er Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) og anuri (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let til moderat leverinsufficiens uden kolestase bør dosis af valsartan ikke overskride 80 mg (se pkt. 4.4). Der er ikke behov for justering af dosis af hydrochlorthiazid til patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. På grund af valsartan-komponenten er Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion eller med biliær cirrose og kolestase (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" kan tages uafhængigt af måltider og bør administreres sammen med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, andre sulfonamid-afledte lægemidler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Andet og tredje trimester i graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).

- Alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrose og cholestasis.

- Stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.

- Refraktorisk hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypercalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

- Samtidig brug af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ændringer i serumelektrolytter

*Valsartan*

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, salterstatninger indeholdende kalium eller andre præparater, som kan øge kaliumniveauet (heparin o. lign.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

*Hydrochlorthiazid*

Der er rapporteret hypokaliæmi ved behandling med thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid.

Hyppig monitorering af serumkalium anbefales.

Behandling med thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, er sat i forbindelse med hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose. Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, øger urinudskillelsen af magnesium, hvilket kan medføre hypomagnesiæmi. Calciumudskillelsen nedsættes af thiaziddiuretika.

Dette kan medføre hyperkalcæmi.

Som for alle patienter, der er i diuretikabehandling, skal der foretages bestemmelse af serumelektrolytter med passende intervaller.

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Patienter, der får thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, skal observeres for kliniske tegn på ændringer i væske- og elektrolytbalancen.

Symptomatisk hypotension kan i sjældne tilfælde opstå efter påbegyndt behandling med Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" hos patienter med alvorlig natrium- og/eller væskemangel, såsom de, der får høje doser af diuretika.

Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandling med Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" initieres.

Patienter med alvorlig kronisk hjertesvigt eller andre lidelser med stimulation af renin-angiotensinaldosteron-systemet

Hos patienter, hvis nyrefunktion kan afhænge af aktiviteten af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. patienter med alvorlig kongestiv hjertesvigt), er behandling med ACE-hæmmere blevet relateret til oliguri og/eller progressiv azotæmi og i sjældne tilfælde til akut nyresvigt og/eller dødsfald. Undersøgelser af patienter med hjertesvigt eller post-myokardieinfarkt bør altid omfatte en vurdering af nyrefunktionen. Brugen af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" til patienter med alvorlig kronisk hjertesvigt er ikke klarlagt.

Det kan derfor ikke udelukkes, at anvendelse af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant", pga. hæmning af renin-angiotensinaldosteron-systemet, også kan være forbundet med nedsættelse af nyrefunktionen. Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" bør ikke anvendes til disse patienter.

Nyrearteriestenose

Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" bør ikke anvendes til behandling af hypertension hos patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt nyre, da blodurea og serumkreatinin kan øges hos sådanne patienter.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant", da deres reninangiotensin-system ikke er aktiveret.

Aorta- og mitralklapstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som ved andre vasodilatatorer bør der udvises særlig forsigtighed over for patienter med aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion med en kreatininclearance ≥30 ml/min (se pkt. 4.2). Periodisk monitorering af serumkalium, serumkreatinin og serumurinsyre anbefales, når Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" til patienter, som for nyligt er blevet nyretransplanteret.

Nedsat leverfunktion

Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild til moderat leverinsufficiens uden cholestasis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Thiazider skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan præcipitere levercoma.

Tidligere tilfælde af angioødem

Der er indberettet angioødem, herunder hævelse i larynx og glottis, der medførte luftvejsobstruktion og/eller hævelse i ansigt, læber, pharynx og/eller tunge, hos patienter, der blev behandlet med valsartan; nogle af disse patienter havde tidligere haft angioødem i forbindelse med anvendelsen af andre præparater, herunder ACE-hæmmere. Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" skal seponeres straks hos patienter, der udvikler angioødem, og Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" bør ikke indgives igen (se pkt. 4.8).

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, forværrer eller aktiverer systemisk lupus erythematosus.

Andre stofskifteforstyrrelser

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af cholesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet.

Thiazider kan nedsætte calciumudskillelsen i urin og forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Markant hypercalcæmi kan være tegn på underliggende hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for paratyroid funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis readministration af diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Generelt

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tidligere har vist overfølsomhed over for andre angiotensin II-antagonister. Risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid er størst hos patienter med allergi eller astma.

Akut vinkelblokglaukom

Hydrochlorthiazid, et sulfonamid, har været forbundet med en idiosynkratisk reaktion, der medførte forbigående myopi og akut vinkelblokglaukom. Symptomerne omfatter akut indtræden af nedsat synsskarphed eller okulære smerter og opstår typisk inden for timer til uger efter initiering af et præparat. Ubehandlet akut vinkelblokglaukom kan føre til permanent synstab.

Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Medicinsk eller kirurgisk behandling straks skal muligvis overvejes, hvis det intraokulære tryk fortsat er ukontrolleret. Risikofaktorerne for udvikling af akut vinkelblokglaukom kan omfatte tidligere allergi over for sulfonamider eller penicillin.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Interaktioner relateret til både valsartan og hydrochlorthiazid**

Samtidig anvendelse anbefales ikke

*Lithium*

Reversible forhøjelser af serum-lithium-koncentrationer og toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig administration af lithium og ACE-hæmmere, angiotensin II-receptor-antagonister eller thiazider, herunder hydrochlorthiazid. Da den renale clearance af lithium reduceres af thiazider, er risikoen for lithium-toksicitet formodentlig forøget yderligere med Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant". Hvis kombinationen viser sig nødvendig, anbefales en omhyggelig monitorering af serum-lithium-niveauerne.

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

*Andre antihypertensiva*

Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" kan øge effekten af andre præparater med antihypertensiv effekt (f.eks. guanethidin, methyldopa, vasodilatorer, ACE-hæmmere, angiotensin-receptorblokkere, betablokkere, calciumkanalblokkere og direkte reninhæmmere).

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

Muligvis nedsat respons på pressoraminer. Den kliniske betydning af dette er uvis og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen af dem.

*Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID*

NSAID kan svække den antihypertensive effekt af både angiotensin II-antagonister og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidig. Ydermere kan samtidig brug af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" og NSAID føre til forværring af nyrefunktionen og forhøjelse af serumkalium. Det anbefales derfor at monitorere nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen, ligesom tilstrækkelig hydrering af patienten anbefales.

**Interaktioner relateret til valsartan**

*Dobbelt blokade af Renin-Angiotensin systemet (RAAS) med angiotensin II-receptor-antagonister, ACE-hæmmere eller aliskiren*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Samtidig anvendelse anbefales ikke

*Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan forhøje kaliumniveauerne*

Hvis samtidig behandling med et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauerne, vurderes nødvendig, tilrådes monitorering af plasmakalium.

Transportører

In vitro-data tyder på, at valsartan er et substrat af leveroptagelsestransportøren OATP1B1/OATP1B3 og levereffluxtransportøren MRP2. Den kliniske relevans af dette fund kendes ikke. Samtidig administration af hæmmere af optagelsestransportøren (f.eks. rifampin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (f.eks. ritonavir) kan forhøje den systemiske eksponering for valsartan. Der bør udvises passende forsigtighed, når samtidig behandling med sådanne præparater initieres eller afbrydes.

Ingen interaktioner

I lægemiddelinteraktionsstudier med valsartan er der ikke fundet klinisk signifikante interaktioner med nogen af de følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid. Digoxin og indomethacin kan muligvis interagere med hydrochlorthiazidkomponenten af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" (se interaktioner relateret til hydrochlorthiazid).

**Interaktioner relateret til hydrochlorthiazid**

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

*Lægemidler, der påvirker serumkaliumniveauet*

Den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid kan være forhøjet ved samtidig administration af kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin samt salicylsyre og derivater deraf.

Hvis disse lægemidler skal ordineres sammen med kombinationen valsartan-hydrochlorthiazid, tilrådes monitorering af plasmakalium (se pkt. 4.4).

*Lægemidler som kan fremkalde torsades de pointes*

På grund af risikoen for hypokalæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed, når det administreres sammen med lægemidler, der kan fremkalde torsades de pointes, især klasse Ia og klasse III antiarytmika og visse antipsykotika.

*Lægemidler, der påvirker serumnatriumniveauet*

Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan blive forstærket ved samtidig administration af præparater såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Der tilrådes til forsigtighed ved længere tids administration af disse præparater.

*Digitalisglykosider*

Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der favoriserer indtræden af digitalisinducerede hjertearytmier (se pkt. 4.4).

*Calciumsalte og D-vitamin*

Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig anvendelse af diuretika af thiazid-typen og calciumsalte kan forårsage hypercalcæmi hos patienter, der prædisponerede for hypercalcæmi (f.eks. hyperparathyreoidisme, malignitet eller vitamin-D-medierede tilstande), ved at øge den tubulære resorption af calcium.

*Antidiabetika* (orale præparater og insulin)

Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Dosisjustering af antidiabetika kan være nødvendig.

Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.

*Betablokkere og diazoxid*

Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.

*Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica* (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af lægemidler mod urinsyregigt kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazol kan være nødvendig.

Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

*Antikolinerge midler og andre lægemidler, der påvirker den gastrointestinale motilitet*

Antikolinerge midler (f.eks. atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske præparater, såsom cisaprid, kan nedsætte biotilgængeligheden af diuretika af thiazid-typen.

*Amantadin*

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

*Ionbytter-resiner*

Absorption af thiazider, herunder hydrochlorthiazid, reduceres af cholestyramin eller colestipol. Dette kan medføre subterapeutiske effekter af thiazid-diuretika. Interaktionen kan dog potentielt minimeres, hvis doseringen af hydrochlorthiazid og resin forskydes, således at hydrochlorthiazid administreres mindst 4 timer inden eller 4-6 timer efter administration af resinerne.

*Cytotoksiske midler*

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.

*Ikke-depolariserende muskelrelaxantia* (f.eks. tubocurarin)

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af muskelrelaxantia, for eksempel curarederivater.

*Ciclosporin*

Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.

*Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Samtidig administration af thiazid-diuretika og stoffer, der også har en blodtrykssænkende effekt (f.eks. ved at reducere det sympatiske centralnervesystems aktivitet eller ved en direkte vasodilaterende aktivitet), kan forstærke ortostatisk hypotension.

*Methyldopa*

Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi hos patienter, der fik samtidig behandling med methyldopa og hydrochlorthiazid.

*Kontraststoffer med iod*

I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparater. Patienter skal rehydreres før administrationen.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

*Valsartan*

Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA) i første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Brug af AIIA er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af angiotensin-II antagonister, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet.

Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal anden behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIA i andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at tjekke nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIA skal observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Hydrochlorthiazid*

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særlig i første trimester, er begrænsede.

Dyreforsøg er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føtoplacentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Amning

Der foreligger ikke tilgængelig dokumentation vedrørende brug af valsartan under amning.

Hydrochlorthiazid udskilles i modermælken. Anvendelse af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" under amning anbefales derfor ikke. Alternativ behandling med en bedre etableret sikkerhedsprofil bør foretrækkes i ammeperioden, især ved amning af neonatale eller spædbørn født før termin.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner med Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant". Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør der tages hensyn til, at svimmelhed og træthed undertiden kan forekomme.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger, som er rapporteret fra kliniske forsøg og laboratoriefund, og som forekommer hyppigere med valsartan plus hydrochlorthiazid *versus* placebo, samt individuelle rapporter, der er fremkommet efter markedsføring, er angivet nedenfor ifølge systemorganklassesystemet. Bivirkninger, der vides at forekomme, når hver af komponenterne gives enkeltvis, men som ikke er set i kliniske forsøg, kan forekomme under behandling med valsartan/hydrochlorthiazid.

Bivirkninger er angivet efter frekvens med de hyppigste først efter følgende regler: Meget almindelig (*≥*1/10); almindelig (*≥*1/100 til <1/10); ikke almindelig (*≥*1/1.000 til <1/100); sjælden (*≥*1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkningsfrekvens for valsartan/hydrochlorthiazid

**Metabolisme og ernæring**

Ikke almindelig Dehydrering

**Nervesystemet**

Meget sjælden Svimmelhed

Ikke almindelig Paræstesi

Ikke kendt Synkope

**Øjne**

Ikke almindelig Sløret syn

**Øre og labyrint**

Ikke almindelig Tinnitus

**Vaskulære sygdomme**

Ikke almindelig Hypotension

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Ikke almindelig Hoste

Ikke kendt Ikke-kardiogent lungeødem

**Mave-tarm-kanalen**

Meget sjælden Diarré

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

Ikke almindelig Myalgi

Meget sjælden Artralgi

**Nyrer og urinveje**

Ikke kendt Nedsat nyrefunktion

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Ikke almindelig Træthed

**Undersøgelser**

Ikke kendt Forhøjet serumurinsyre, forhøjet serumbilirubin og serumkreatinin, hypokaliæmi, hyponatriæmi, forhøjet blodureanitrogen, neutropeni

Yderligere oplysninger om de individuelle komponenter

Bivirkninger, der tidligere er rapporteret med en af de enkelte komponenter, kan være potentielle bivirkninger ved Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant", også selvom de ikke er set i kliniske forsøg eller i perioden efter markedsføring.

Tabel 2. Bivirkningfrekvens for valsartan

**Blod og lymfesystem**

Ikke kendt Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, trombocytopeni

**Immunsystemet**

Ikke kendt Andre overfølsomheds-/allergiske reaktioner, herunder serumsyge

**Metabolisme og ernæring**

Ikke kendt Forhøjet serumkalium, hyponatriæmi

**Øre og labyrint**

Ikke almindelig Vertigo

**Vaskulære sygdomme**

Ikke kendt Vasculitis

**Mave-tarm-kanalen**

Ikke almindelig Mavesmerter

**Lever og galdeveje**

Ikke kendt Forhøjede leverfunktionstal

**Hud og subkutane væv**

Ikke kendt Angioødem, bulløs dermatit, udslæt, pruritus

**Nyrer og urinveje**

Ikke kendt Nyresvigt

Tabel 3. Bivirkningsfrekvens for hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret ekstensivt i mange år, ofte i højere doser end dem, der administreres med Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant". Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med thiazid, herunder hydrochlorthiazid, som monoterapi.

**Blod og lymfesystem**

Sjælden Trombocytopeni, undertiden med purpura

Meget sjælden Agranulocytose, leukopeni, hæmolytisk anæmi, knoglemarvsdepression

Ikke kendt Aplastisk anæmi

**Immunsystemet**

Meget sjælden Overfølsomhedsreaktioner

**Metabolism og ernæring**

Meget almindelig Hypokaliæmi, forhøjede blodlipider (fortrinsvis ved højere doser)

Almindelig Hyponatriæmi, hypomagnesæmi, hyperurikæmi

Sjælden Hypercalcæmi, hyperglykæmi, glykosuri og forværring af diabetisk metabolisk tilstand

Meget sjælden Hypochloræmisk alkalose

**Psykiske forstyrrelser**

Sjælden Depression, søvnforstyrrelser

**Nervesystemet**

Sjælden Hovedpine, svimmelhed, paræstesi

**Øjne**

Sjælden Synsnedsættelse

Ikke kendt Akut vinkelblokglaukom

**Hjerte**

Sjælden Hjertearytmier

**Vaskulære sygdomme**

Almindelig Postural hypotension

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Meget sjælden Åndedrætsbesvær, herunder pneumonitis og lungeødem

**Mave-tarm-kanalen**

Almindelig Appetitløshed, let kvalme og opkastning

Sjælden Forstoppelse, gastrointestinalt ubehag, diarré

Meget sjælden Pancreatitis

**Nyrer og urinveje** Nyreinsufficiens, akut nyresvigt

Ikke kendt

**Lever og galdeveje**

Sjælden Intrahepatisk kolestase eller gulsot

**Hud og subkutane væv**

Almindelig Urticaria og andre former for udslæt

Sjælden Lysfølsomhed

Meget sjælden Nekrotiserende vasculitis og toksisk epidermal nekrolyse, kutane lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus

Ikke kendt Erythema multiforme

**Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)**

Ikke kendt Non-melanom hudkræft\* (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Ikke kendt Pyreksi, asteni

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

Ikke kendt Muskelspasmer

**Det reproduktive system og mammae**

Almindelig Impotens

\* Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk).

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering med valsartan kan resultere i udtalt hypotension, som kan føre til nedsat bevidsthedsniveau, kredsløbskollaps og/eller shock. Derudover kan følgende tegn og symptomer forekomme som følge af overdosis af hydrochlorthiazid: kvalme, døsighed, hypovolæmi og elektrolytforstyrrelser forbundet med hjertearytmier og muskelkramper.

Behandling

De terapeutiske foranstaltninger afhænger af tidspunktet for indtagelse og af symptomernes art og alvor.

I behandlingen er stabilisering af kredsløbet det vigtigste.

Ved hypotension skal patienten lægges på ryggen, og der bør hurtigt gives salt- og væskesupplement.

Valsartan kan ikke elimineres via hæmodialyse pga. dets stærke plasmabindinggrad, mens clearance af hydrochlorthiazid vil kunne øges ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 09 DA 03. Angiotensin II-antagonister og diuretika, valsartan og diuretika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Valsartan/hydrochlorthiazid 160 mg/12,5 mg

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på hydrochlorthiazid 12,5 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenlignet med hydrochlorthiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (blodtryk <140/90 mmHg eller reduktion i systolisk blodtryk ≥20 mmHg eller reduktion i diastolisk blodtryk ≥10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenlignet med hydrochlorthiazid 25 mg (25 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på valsartan 160 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med både kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenlignet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskellen i blodtryksreduktion mellem doserne 160/25 mg og 160/12,5 mg opnåede også statistisk signifikans. Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenlignet med valsartan 160 mg (49 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret faktorforsøg til sammenligning af forskellige dosiskombinationer af valsartan/hydrochlorthiazid i forhold til deres respektive komponenter sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 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. hydrochlorthiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorthiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenlignet med placebo (29 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (41 %), hydrochlorthiazid 25 mg (54 %) og valsartan 160 mg (59 %).

Valsartan/hydrochlorthiazid 320 mg/25 mg

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på valsartan 320 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med både kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) og valsartan/hydrochlorthiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) sammenlignet med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Forskellen i systolisk blodtryksreduktion mellem doserne 320/25 mg og 320/12,5 mg opnåede også statistisk signifikans. Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (75 %) og 320/12,5 mg (69 %) sammenlignet med valsartan 320 mg (53 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret faktorforsøg til sammenligning af forskellige dosiskombinationer af valsartan/hydrochlorthiazid i forhold til deres respektive komponenter sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 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. hydrochlorthiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorthiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) og valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (85 %) og 320/12,5 mg (83 %) sammenlignet med placebo (45 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (60 %), hydrochlorthiazid 25 mg (66 %) og valsartan 320 mg (69 %).

Dosisafhængige fald i serumkalium forekom i kontrollerede kliniske forsøg med valsartan + hydrochlorthiazid. Nedsat serumkalium forekom hyppigere hos patienter, der fik 25 mg hydrochlorthiazid end hos dem, der fik 12,5 mg hydrochlorthiazid. I kontrollerede kliniske forsøg med valsartan/hydrochlorthiazid blev hydrochlorthiazids kaliumsænkende virkning svækket af valsartans kaliumbesparende virkning.

Den gavnlige virkning af valsartan i kombination med hydrochlorthiazid på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet er ikke kendt i øjeblikket.

Epidemiologiske studier har vist, at langvarig behandling med hydrochlorthiazid nedsætter risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Valsartan

Valsartan er en oralt aktiv og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Det virker selektivt på AT1-receptor-subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II's kendte virkninger. Efter hæmning af AT1-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin II’s plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT2-receptor-subtype, som tilsyneladende modvirker effekten af AT1-receptoren. Valsartan udviser ikke partiel agonistaktivitet på AT1-receptoren og har en meget højere (ca. 20.000 gange) affinitet for AT1-receptoren end for AT2-receptoren. Så vidt vides bindes valsartan ikke til eller blokerer andre hormonreceptorer eller ionkanaler, der vides at være vigtige for den kardiovaskulære regulering.

Valsartan hæmmer ikke ACE (også kendt som kininase II), som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Da der ikke er nogen virkning på ACE og ingen potensering af bradykinin eller substans P, er det usandsynligt, at behandling med angiotensin II-antagonister vil være forbundet med hoste. I kliniske undersøgelser, hvor valsartan blev sammenlignet med en ACE-hæmmer, var incidensen af tør hoste signifikant (P < 0,05) mindre hos patienter i valsartanbehandling end hos patienter i behandling med en ACE-hæmmer (henholdsvis 2,6 % *versus* 7,9 %). I en klinisk undersøgelse med patienter, som tidligere havde haft tør hoste under behandling med en ACE-hæmmer, konstateredes tør hoste hos 19,5 % af patienterne i valsartanbehandling, hos 19,0 % i thiazidbehandling, sammenholdt med 68,5 % i behandling med en ACE-hæmmer (P < 0,05).

Når valsartan administreres til hypertensive patienter, sker der en reduktion af blodtrykket uden påvirkning af pulsen. Efter oral indtagelse af en enkelt dosis, sætter den antihypertensive effekt hos de fleste patienter ind i løbet af 2 timer, og den maksimale reduktion af blodtrykket opnås i løbet af 4-6 timer. Den antihypertensive effekt varer i 24 timer efter dosering. Ved gentagen dosering opnås den maksimale blodtryksnedsættelse, uanset dosis, som regel inden for 2–4 uger, og den opretholdes under langvarige behandlingsforløb. Ved kombination med hydrochlorthiazid opnås yderligere signifikant additiv blodtrykssænkning.

Pludselig seponering af valsartan har ikke resulteret i rebound-hypertension eller andre uønskede kliniske virkninger.

Hos hypertensive patienter med type 2 diabetes og mikroalbuminuri er det vist, at valsartan reducerer udskillelse af albumin i urinen. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-undersøgelsen vurderede reduktionen i udskillelse af albumin via urinen (UAE) med valsartan (80-160 mg 1 gang daglig) versus amlodipin (5-10 mg 1 gang daglig ), hos 332 type 2 diabetespatienter (gennemsnitsalder: 58 år; 265 mænd) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 μg/min; amlodipin: 55,4 μg/min) og normalt eller højt blodtryk og med bevaret nyrefunktion (blodkreatinin <120 μmol/l). Efter 24 uger var UAE reduceret (p<0,001) med 42 % (–24,2 μg/min; 95 % konfidensinterval: –40,4 til –19,1) med valsartan og cirka 3 % (–1,7 μg/min; 95 % konfidensinterval: –5,6 til 14,9) med amlodipin trods ensartet reduktion af blodtryksværdierne i begge grupper. DROP (Diovan Reduction of Proteinuria)-undersøgelsen undersøgte yderligere effektiviteten af valsartan mht. reduktion af UAE hos 391 hypertensive patienter (BT=150/88 mmHg) med type 2 diabetes, albuminuri (gennemsnit=102 μg/min; 20-700 μg/min) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin = 80 μmol/l). Patienterne blev randomiseret til en af 3 valsartandoser (160, 320 eller 640 mg 1 gang daglig) og blev behandlet i 30 uger. Formålet med undersøgelsen var at bestemme den optimale valsartandosis til reduktion af UAE hos hypertensive patienter med type 2 diabetes. Efter 30 uger var den procentvise ændring af UAE signifikant reduceret med 36 % i forhold til baseline med valsartan 160 mg (95 % konfidensinterval: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg (95 % konfidensinterval: 31 til 54 %). Konklusionen var, at 160-320 mg valsartan gav klinisk relevante reduktioner af UAE hos hypertensive patienter med type 2 diabetes.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningssted er primært i tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i cortex renalis som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na+Cl- symporteren, måske ved at konkurrere om C1--sitet, hvorved elektrolytresorptionsmekanismerne påvirkes: direkte øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte, gennem denne diuretiske virkning, reduktion af plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium. Renin-aldosteron-koblingen medieres af angiotensin II, så reduktionen i serumkalium er mindre udtalt ved samtidig administration af valsartan end den observeret ved monoterapi med hydrochlorthiazid.

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172,462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Valsartan/hydrochlorthiazid

Den systemiske tilgængelighed af hydrochlorthiazid nedsættes med omkring 30 %, når det administreres samtidig med valsartan. Valsartans kinetik ændres ikke markant af samtidig administration sammen med hydrochlorthiazid. Denne observerede interaktion har ingen effekt på brug af kombinationen valsartan og hydrochlorthiazid, da kontrollerede forsøg har vist en tydelig antihypertensiv virkning, som er større end den, der ses, når et af de aktive stoffer gives alene, eller ved placebo.

Valsartan

*Absorption*

Efter oral administration af valsartan alene nås maksimale plasmakoncentrationer af valsartan efter 2–4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde reducerer eksponeringen (målt ved AUC) for valsartan med cirka 40 %, og den maksimale plasmakoncentration (Cmax) med cirka 50 %, selv om valsartankoncentrationen i plasma fra cirka 8 timer efter doseringen er ens for gruppen med føde og en fastende gruppe. Denne reduktion i AUC er dog ikke ledsaget af nogen klinisk signifikant reduktion af den terapeutiske effekt, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

*Fordeling*

Steady-state fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er cirka 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i væv i udstrakt grad. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94–97 %), hovedsageligt serumalbumin.

*Biotransformation*

Valsartan biotransformeres ikke i stort omfang, idet kun cirka 20 % af dosen genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet identificeret i plasma i lave koncentrationer (mindre end 10 % af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

*Elimination*

Valsartan udviser tokompartment halveringskinetik (t½α <1 time og t½ß omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært i fæces (cirka 83 % af dosis) og i urin (cirka 13 % af dosis), hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearence cirka 2 l/t, og den renale clearance er 0,62 l/t (cirka 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

*Absorption*

Efter en oral dosis er absorptionen af hydrochlorthiazid hurtig (tmax omkring 2 t). Stigningen i gennemsnitlig AUC er lineær og dosisproportionel inden for det terapeutiske område.

En eventuel virkning af mad på absorptionen af hydrochlorthiazid har kun ringe klinisk betydning. Den absolutte biotilgængelighed af hydrochlorthiazid er 70% efter oral administration.

*Fordeling*

Den tilsyneladende distributionsvolumen er 4–8 l/kg.

Cirkulerende hydrochlorthiazid bindes til serumproteiner (40–70%), fortrinsvis serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres desuden i erythrocytter på et niveau, der er cirka 3 gange niveauet i plasma.

*Elimination*

Hydrochlorthiazid elimineres fortrinsvis som uændret lægemiddel. Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en halveringstid på gennemsnitligt 6 til 15 timer i den terminale elimineringsfase. Der er ingen ændring i kinetikken for hydrochlorthiazid ved gentagen dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering en gang daglig. Mere end 95% af den absorberede dosis udskilles som uændret stof i urinen. Nyre-clearancen består af passiv filtrering og aktiv udskillelse i de renale tubuli.

Særlige populationer

*Ældre*

Hos nogle ældre patienter blev der observeret en noget højere plasmakoncentration af valsartan end hos yngre patienter, men det er ikke vist at have nogen klinisk signifikans.

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

*Nedsat nyrefunktion*

Ved den anbefalede dosis af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" er dosisjustering ikke nødvendig for patienter med en glomerulær filtreringsrate (GFR) på 30–70 ml/min.

Der findes ingen tilgængelige data for anvendelse af Valsartan/hydroklortiazid "Jubilant" til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR <30 ml/min) og patienter i dialyse. Valsartan er i høj grad bundet til plasmaprotein og fjernes ikke ved dialyse, mens clearance af hydrochlorthiazid vil kunne øges ved dialyse.

Ved forekomst af nedsat nyrefunktion forhøjes de gennemsnitlige maksimale plasmaniveauer og AUC-værdierne af hydrochlorthiazid, og raten for udskillelse i urin reduceres. Hos patienter med mild til moderat nyresvækkelse er der observeret en tredobbelt stigning i AUC for hydrochlorthiazid. Der er observeret en ottedobbelt stigning i AUC hos patienter med alvorlig nyresvækkelse. Hydrochlorthiazid er kontraindiceret til patienter med alvorlig nyresvækkelse (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

I farmakokinetiske forsøg omfattende patienter med let (n=6) til moderat (n=5) leverinsufficiens var eksponeringen for valsartan omtrent fordoblet sammenlignet med raske frivillige (se pkt. 4.2. og 4.4).

Der findes ingen tilgængelige data for anvendelse af valsartan til patienter med alvorlig leverinsufficiens (se pkt. 4.3). Leversygdom har ingen signifikant indflydelse på hydrochlorthiazids farmakokinetik.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den potentielle toksicitet af kombinationen valsartan og hydrochlorthiazid efter oral administration er blevet undersøgt hos rotter og silkeaber i forsøg på op til seks måneders varighed. Der fremkom ingen fund, der ville udelukke brugen af den terapeutiske dosis hos mennesker.

De ændringer, som kombinationspræparatet fremkaldte i toksicitetsforsøgene, skyldtes højst sandsynligt valsartan. Det toksikologiske målorgan var nyren, og reaktionen var mere markant hos silkeaber end hos rotter. Kombinationen medførte nyreskader (nefropati med tubulær basofili, stigninger i plasmaurea, plasmakreatinin og serumkalium, stigning i urinvolumen og urinelektrolytter fra 30 mg/kg/dag valsartan + 9 mg/kg/dag hydrochlorthiazid hos rotter og 10 + 3 mg/kg/dag hos silkeaber), sandsynligvis som følge af ændringer i renal hæmodynamik. Hos rotter repræsenterede disse doser henholdsvis 0,9 og 3,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m². Hos silkeaber repræsenterede disse doser henholdsvis 0,3 og 1,2 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag valsartan kombineret med 25 mg/dag hydrochlorthiazid og en patient på 60 kg).

Høje doser af valsartan-hydrochlorthiazidkombinationen medførte et fald i blodtal (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit, fra 100 + 31 mg/kg/dag hos rotter og 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaber). Hos rotter repræsenterede disse doser henholdsvis 3,0 og 12 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m². Hos silkeaber repræsenterede disse doser henholdsvis 0,9 og 3,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag valsartan kombineret med 25 mg/dag hydrochlorthiazid og en patient på 60 kg).

Hos silkeaber sås der skader i maveslimhinden (fra 30 + 9 mg/kg/dag). I nyrerne medførte kombinationen også hyperplasi i de afferente arterioler (ved 600 + 188 mg/kg/dag hos rotter og fra 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaber). Hos silkeaber repræsenterede disse doser henholdsvis 0,9 og 3,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m².

Hos rotter repræsenterede disse doser henholdsvis 18 og 73 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag valsartan kombineret med 25 mg/dag hydrochlorthiazid og en patient på 60 kg).

Ovennævnte virkninger skyldes tilsyneladende de farmakologiske effekter af høje doser valsartan (blokering af den angiotensin II-inducerede hæmning af reninfrigivelsen med stimulering af de reninproducerende celler) og forekommer også med ACE-hæmmere. Disse fund synes ikke at være relevante for anvendelsen af terapeutiske doser valsartan til mennesker.

Kombinationen valsartan-hydrochlorthiazid er ikke blevet testet for mutagenicitet, kromosombrydning eller carcinogenicitet, da der ikke er evidens for interaktioner mellem de to stoffer. Disse test er imidlertid blevet udført separat for valsartan og hydrochlorthiazid, og det gav ingen evidens for mutagenicitet, kromosombrydning eller carcinogenicitet.

Hos rotter førte maternelle toksiske doser (600 mg/kg/dag) i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden til lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinnaløsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis, udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg). Der sås lignende fund med valsartan/hydrochlorthiazid hos rotter og kaniner. I undersøgelser af den embryoføtale udvikling (segment II) med valsartan/hydrochlorthiazid hos rotter og kaniner var der ingen evidens for teratogenicitet, men der sås dog føtotoksicitet i forbindelse med maternel toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

160 mg/12,5 mg

*Tabletkerne*

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidone (E1202)

Silica

Magnesiumstearat (E470b)

Lactose vandfri

*Filmovertræk*

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Jernoxid rød (E172)

Talcum

320 mg/25 mg

*Tabletkerne*

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidone (E1202)

Silica

Magnesiumstearat (E470b)

Lactose vandfri

*Filmovertræk*

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Jernoxid rød (E172)

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Triplex blister

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

Alu-Alu blister

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister (Al/PVC/PE/Al og Al/OPA/Al/PVC).

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Jubilant Pharmaceuticals nv

Axxes Business Park

Guldensporenpark 22 – Block C

9820 Merelbeke

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

160 mg/12,5 mg: 48902

320 mg/25 mg: 48904

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. februar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. marts 2019