SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Diovan 80/12,5, 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Licht-oranje, ovale tablet bedrukt met ‘HGH’ aan de ene zijde en ‘CG’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

De Co-Diovan vaste-dosis combinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende gecontroleerd wordt door valsartan monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Co-Diovan 80 mg/12,5 mg is één filmomhulde tablet per dag. Een individuele dosistitratie met de componenten wordt aanbevolen. Bij elk geval moet optitratie van de individuele componenten tot de volgende dosering plaatsvinden om het risico op hypotensie of andere bijwerkingen te verminderen.
Indien klinisch verantwoord, kan een onmiddellijke overgang van monotherapie naar de vaste combinatie overwogen worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende gecontroleerd is door monotherapie met valsartan of hydrochloorthiazide, op voorwaarde dat de aanbevolen volgorde van dosistitratie van de individuele componenten wordt gevolgd.

De klinische respons op Co-Diovan moet worden beoordeeld na het starten van de therapie en wanneer de bloeddruk niet onder controle is gebracht; de dosering kan worden verhoogd met een van de componenten tot een maximale dosis van Co-Diovan 320 mg/25 mg.

Het bloeddrukverlagend effect is binnen 2 weken substantieel aanwezig.
Bij de meeste patiënten wordt het maximale effect binnen vier weken waargenomen. Bij sommige patiënten kan echter 4-8 weken behandeling nodig zijn. Hiermee moet rekening worden gehouden tijdens dosistitratie.

Wijze van toediening
Co-Diovan kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen en moet met water worden ingenomen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 30 ml/min). Door de hydrochloorthiazidecomponent is Co-Diovan gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min) en anurie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestasis mag de dosis valsartan niet hoger zijn dan 80 mg (zie rubriek 4.4). Aanpassing van de hydrochloorthiazide dosis is niet vereist bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis. Door de valsartan component is Co-Diovan gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis of biliaire cirrose en cholestase (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen
Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Co-Diovan wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar gezien het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor valsartan, hydrochloorthiazide, andere sulfonamide-afgeleide geneesmiddelen of een van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase.
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min), anurie.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verandering van de serumelektrolyten
Valsartan
Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide
Hypokaliëmie werd gemeld bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide. Regelmatige controle van het serumkalium wordt aangeraden.
Een behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, werd geassocieerd met hyponatriëmie en hypochloremische alkalose. Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, verhogen de excretie van magnesium in de urine, dat kan resulteren in hypomagnesiëmie. Calciumexcretie wordt verminderd door thiazidediuretica. Dit kan resulteren in hypercalciëmie.
Zoals voor elke patiënt die een behandeling met diuretica krijgt, dient een periodieke bepaling van de serumelektrolyten uitgevoerd te worden met geschikte tussenpozen.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie
Patiënten die thiazidediuretica krijgen, inclusief hydrochloorthiazide, moeten gecontroleerd worden op klinische tekens van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans.

Bij patiënten met ernstige natrium- en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen toegediend, kan in zeldzame gevallen na het starten van de Co-Diovan therapie

symptomatische hypotensie optreden. Een natrium- en/of volumedepletie moet voorafgaand aan de start van de Co-Diovan-behandeling worden gecorrigeerd.

Patiënten met ernstig chronisch hartfalen of andere aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem
Bij patiënten bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen), werd de behandeling met angiotensine-converterend-enzymremmers geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen. Het gebruik van Co-Diovan bij patiënten met ernstig chronisch hartfalen werd niet vastgesteld.
Daarom kan het niet worden uitgesloten dat door de remming van het renine-angiotensine-aldosteron systeem het gebruik van Co-Diovan ook geassocieerd kan zijn met een verstoring van de nierfunctie. Co-Diovan mag bij deze patiënten niet worden gebruikt.

Stenose van de nierarterie
Co-Diovan mag niet worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of stenose van de nierarterie bij slechts één functionele nier, omdat bij deze patiënten het bloedureum en het serumcreatinine kunnen toenemen.

Primair hyperaldosteronisme
Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet met Co-Diovan worden behandeld, aangezien hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd.

Aorta- en mitralisklepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
Zoals met alle andere vasodilatatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisstenose of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring ≥ 30 ml/min (zie rubriek 4.2). Periodieke controle van het serumkalium, creatinine en het urinezuurgehalte wordt aangeraden bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Niertransplantatie
Er is nog geen ervaring opgedaan met het veilig gebruik van Co-Diovan bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestase is bij gebruik van Co-Diovan voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazides bij patiënten met verstoorde leverfunctie of progressieve leverziekte, aangezien kleine wijzigingen in de vloeistof- en elektrolytenbalans hepatisch coma kunnen bespoedigen.

Systemische lupus erythematodes
Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematodes werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen
Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn. Thiazides kunnen de urinaire excretie van calcium verlagen en een tijdelijke en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken als voordien geen storingen van het calciummetabolisme aanwezig waren. Uitgesproken hypercalciëmie kan een onderliggende hyperparathyroïdie aantonen. Thiazides moeten worden gestopt alvorens parathyroïdfunctietesten worden uitgevoerd.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Zwangerschap
Tijdens de zwangerschap mag niet worden gestart met het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's). Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een andere antihypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat gebruik tijdens de zwangerschap veilig is. Indien zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Algemeen
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Acute afgesloten kamerhoek glaucoom
Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie die leidt tot acute voorbijgaande myopie en acute afgesloten kamerhoek glaucoom. Symptomen zijn onder meer het acuut ontstaan van een verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot een week na initiatie van het geneesmiddelgebruik. Onbehandelde acute afgesloten kamerhoek glaucoom kan leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen.
De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Prompte medische of chirurgische behandeling kan overwogen worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute afgesloten kamerhoek glaucoom kunnen een geschiedenis van sulfonamide of penicilline allergie zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die verband houden met zowel valsartan als hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen
Lithium
Bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en thiazide, inclusief hydrochloorthiazide, zijn een reversibele verhoging van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Gezien het ontbreken van ervaring met het gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige bewaking van de lithiumwaarden in het serum aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist
Andere antihypertensiva
Co-Diovan kan de effecten van andere middelen met antihypertensieve eigenschappen (bv. guanetidine, methyldopa, vasodilatoren, ACE-remmers, ARB's, bètablokkers, calciumkanaalblokkers en DRI's) versterken.

Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)
Een mogelijk verzwakte reactie op pressoraminen. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en niet genoeg om het gebruik ervan uit te sluiten.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's
NSAID's kunnen het antihypertensief effect van zowel angiotensine-II-antagonisten als hydrochloorthiazide afzwakken wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het

gelijktijdig gebruik van Co-Diovan en NSAID's tot een verslechterende nierfunctie en een stijging van de kaliumspiegel in het serum leiden. Daarom wordt controle van de nierfunctie bij het begin van de behandeling aanbevolen, net als voldoende hydrateren van de patiënt.

Interacties die verband houden met valsartan

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen
Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers en andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen
Het verdient aanbeveling de kaliumspiegel in het plasma te bewaken als het gebruik van een geneesmiddel dat de kaliumspiegel beïnvloedt in combinatie met het gebruik van valsartan als noodzakelijk wordt beschouwd.

Geen interactie
Bij onderzoek naar interacties van valsartan met andere geneesmiddelen zijn geen klinische significante interacties van valsartan met de volgende stoffen waargenomen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide. Digoxine en indometacine kunnen reageren met de hydrochloorthiazide component van Co-Diovan (zie interacties die verband houden met hydrochloorthiazide).

Interacties die verband houden met hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist
Geneesmiddelen die de serum kaliumspiegel beïnvloeden Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuur en salicylzuurderivaten.
Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie hydrochloorthiazide-valsartan wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen teweegbrengen
Door het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend wanneer gecombineerd met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen teweegbrengen, in het bijzonder met klasse Ia en klasse III antiaritmica en sommige antipsychotica.

Geneesmiddelen die de serum natriumspiegel beïnvloeden
Het hyponatriëmische effect van diuretica kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, etc. Voorzichtigheid is geboden bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

Digitalisglycosiden
Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen optreden als bijwerkingen die digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen kunnen teweegbrengen (zie rubriek 4.4).

Calciumzouten en vitamine D
Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Gelijktijdig gebruik van diuretica van het type thiazide met calciumzouten kan hypercalciëmie veroorzaken bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor hypercalciëmie (bijvoorbeeld hyperparathyreoïdie, maligniteit- of vitamine D gerelateerde afwijkingen) door tubulaire reabsorptie van calcium te verhogen.

Antidiabetica (orale middelen en insuline)
Thiazides kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Mogelijk moet de dosis van het antidiabeticum worden aangepast.

Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, veroorzaakt door het mogelijke functionele nierfalen als gevolg van hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide
Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)
Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica en andere geneesmiddelen met effect op de maagmotiliteit
De biologische beschikbaarheid van diuretica van het type thiazide (bijvoorbeeld atropine, biperideen) kan door anticholinergica verhoogd worden, door een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Daarentegen, wordt verwacht dat prokinetische geneesmiddelen zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van diuretica van het type thiazide kunnen verminderen.

Amantadine
Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

Ionenwisselaar harsen
Absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou kunnen leiden tot subtherapeutische effecten van thiazidediuretica. Echter, spreiding van de dosering van hydrochloorthiazide en hars zodanig dat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4 tot 6 uur na de toediening van de harsen wordt toegediend zou mogelijk de interactie minimaliseren.

Cytotoxica
Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)
Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van skeletspierrelaxantia zoals curarederivaten.

Ciclosporine
Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

Alcohol, barbituraten en narcotica
Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica met stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door vermindering van de activiteit van het sympatische centrale zenuwstelsel of door directe vasodilaterende activiteit) kan orthostatische hypotensie verergeren.

Methyldopa
Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij patiënten die gelijktijdig met methyldopa en hydrochloorthiazide zijn behandeld.

Gejodeerd contrastmiddel

In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van het jodiumproduct. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Valsartan

Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) wordt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend. Een kleine verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van Angiotensine-II-Receptorantagonisten (AIIRA's) kunnen voor deze categorie geneesmiddelen vergelijkbare risico's bestaan. Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een andere hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan in de zwangerschap veilig is. Zodra een zwangerschap wordt vastgesteld moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart.
Van blootstelling aan behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3).
Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRA's heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.
Baby's van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide
De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Borstvoeding
Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doses thiazides veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Daarom wordt het gebruik van Co-Diovan tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven niet aanbevolen. De voorkeur gaat uit naar andere behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de lactatieperiode beter is vastgesteld, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren baby of een prematuur. Indien Co-Diovan wordt gebruikt tijdens borstvoeding moeten de doses zo laag mogelijk gehouden worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Co-Diovan op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet

rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken en laboratoriumonderzoeken zijn gemeld en die vaker voorkomen bij valsartan in combinatie met hydrochloorthiazide dan bij placebo en afzonderlijke post-marketing meldingen worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse vermeld. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze bij elk afzonderlijk toegediend bestanddeel optreden maar die niet in klinische onderzoeken zijn waargenomen, kunnen bij een behandeling met valsartan/hydrochloorthiazide optreden.

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Frequentie bijwerkingen met valsartan/hydrochloorthiazide

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	Dehydratatie
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Paresthesie
Zeer zelden	Duizeligheid
Niet bekend	Syncope
Oogaandoeningen	
Soms	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus
Bloedvataandoeningen	
Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Niet bekend	Niet-cardiogeen longoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer zelden	Diarree
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Myalgie
Zeer zelden	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Nierfunctiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Vermoeidheid
Onderzoeken	
Niet bekend	Verhoogd serumurinezuur, verhoogd serumbilirubine en serumcreatinine, hypokaliëmie, hyponatriëmie, verhoogd Blood Urea Nitrogen, neutropenie

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten
Bijwerkingen die eerder gemeld zijn met één van de afzonderlijke bestanddelen kunnen ook bij Co-Diovan mogelijke bijwerkingen zijn, zelfs als deze in klinische onderzoeken en na het op de markt brengen niet zijn waargenomen.

Tabel 2. Frequentie bijwerkingen met valsartan

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Daling van hemoglobine, daling van hematocriet, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Andere overgevoeligheidsreacties/allergische reacties, waaronder serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	Verhoogd serumkalium, hyponatriëmie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Soms	Buikpijn
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoogde leverfunctietestwaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend	Angio-oedeem, uitslag, pruritus
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Nierfunctiestoornis

Tabel 3. Frequentie bijwerkingen met hydrochloorthiazide

Reeds vele jaren wordt hydrochloorthiazide op grote schaal voorgeschreven, vaak bij hogere doses dan de doses die met Co-Diovan worden toegediend. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die een monotherapie met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kregen:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie, soms met purpura
Zeer zelden	Agranulocytose, leukopenie, hemolytische anemie, beenmergfalen
Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypokaliëmie, bloedlipiden verhoogd (vooral bij hogere doses)
Vaak	Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, hyperurikemie
Zelden	Hypercalciëmie, hyperglykemie, glycosurie en verslechtering van diabetische metabole instelling
Zeer zelden	Hypochloremische alkalose
Psychische stoornissen	
Zelden	Depressie, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie
Oogaandoeningen	
Zelden	Verminderd gezichtsvermogen
Niet bekend	Acute afgesloten kamerhoek glaucoom
Hartaandoeningen	
Zelden	Hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden	Ademhalingsstoornissen, inclusief pneumonitis en longoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	

Vaak	Verlies van eetlust, een lichte vorm van misselijkheid en braken
Zelden	Constipatie, klachten van het maagdarmstelsel, diarree
Zeer zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	Intrahepatische cholestase of geelzucht
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Nierfunctiestoornis, acuut nierfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Urticaria en andere vormen van uitslag
Zelden	Lichtgevoeligheid
Zeer zelden	Necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse, cutane lupus erythematodesachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematodes
Niet bekend	Erythema multiforme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Pyrexie, asthenie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Spierspasme
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Impotentie

4.9 Overdosering

Symptomen
Overdosering met valsartan kan leiden tot sterke hypotensie, wat tot verminderd bewustzijn, circulatoire collaps en/of shock kan leiden. Bovendien kunnen de volgende verschijnselen en symptomen optreden als gevolg van een overdosering van het bestanddeel hydrochloorthiazide: misselijkheid, slaperigheid, hypovolemie en een verstoorde elektrolytenbalans als gevolg van hartritmestoornissen en spierspasmen.

Behandeling
De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en het type en de ernst van de symptomen waarbij het stabiliseren van de circulatoire conditie van primair belang is.
Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in een achteroverliggende positie te worden geplaatst en dient zout- en volumesuppletie snel te worden toegediend.
Vanwege zijn sterke plasmabindende eigenschappen kan valsartan niet met behulp van hemodialyse worden verwijderd, maar klaring van hydrochloorthiazide kan met dialyse worden bereikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten en diuretica, valsartan en diuretica; ATC-code: C09D A03.

Valsartan/hydrochloorthiazide
In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 12,5 mg hydrochloorthiazide werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (14,9/11,3 mmHg) ten opzichte van 12,5 mg hydrochloorthiazide (5,2/2,9 mmHg) en 25 mg hydrochloorthiazide (6,8/5,7 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met

≥ 10 mmHg) met 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (60%) dan met 12,5 mg hydrochloorthiazide (25%) en 25 mg hydrochloorthiazide (27%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 80 mg valsartan werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (9,8/8,2 mmHg) ten opzichte van 80 mg valsartan (3,9/5,1 mmHg) en 160 mg valsartan (6,5/6,2 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (51%) dan met 80 mg valsartan (36%) en 160 mg valsartan (37%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek ter vergelijking van diverse dosiscombinaties van valsartan/hydrochloorthiazide met hun respectievelijke bestanddelen werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (16,5/11,8 mmHg) ten opzichte van placebo (1,9/4,1 mmHg) en zowel 12,5 mg hydrochloorthiazide (7,3/7,2 mmHg) als 80 mg valsartan (8,8/8,6 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (64%) dan met placebo (29%) en hydrochloorthiazide (41%).

Dosisafhankelijke dalingen van het serumkalium traden op in gecontroleerde klinische onderzoeken met valsartan + hydrochloorthiazide. Een daling van het serumkalium kwam vaker voor bij patiënten die 25 mg hydrochloorthiazide kregen dan bij diegenen die 12,5 mg hydrochloorthiazide kregen. In gecontroleerde klinische onderzoeken met valsartan/hydrochloorthiazide werd het kaliumverlagend effect van hydrochloorthiazide verzwakt door het kaliumsparend effect van valsartan.

De gunstige effecten van valsartan in combinatie met hydrochloorthiazide op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zijn momenteel niet bekend.
Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat een langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Valsartan
Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptorantagonist (Ang II-receptorantagonist). Het werkt selectief op het AT_1-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De toegenomen plasmaconcentratie van angiotensine II als gevolg van AT_1-receptorblokkade met valsartan kan de niet-geblokkeerde AT_2-receptor stimuleren, wat het effect van de AT_1-receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking aan de AT_1-receptor en heeft een veel grotere affiniteit voor de AT_1-receptor (ongeveer 20.000 maal) dan voor de AT_2-receptor. Het is niet bekend of valsartan aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is, bindt of deze blokkeert.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE (ook bekend als kininase II), dat Ang I in Ang II omzet en bradykinine afbreekt. Omdat er geen effect is op de ACE en geen potentiëring van bradykinine of substantie P is het onwaarschijnlijk dat het gebruik van angiotensine-II-antagonisten samenhangt met hoesten. In klinische studies waarin valsartan werd vergeleken met een ACE-remmer was de incidentie van een droge hoest significant lager (P<0,05) bij patiënten die met valsartan werden behandeld in vergelijking met degenen die met een ACE-remmer werden behandeld (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek met patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest tijdens behandeling met een ACE-remmer vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum kregen toegediend hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen die met een ACE-remmer werden behandeld (P<0,05).

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis treedt de

bloeddrukverlagende werking bij de meeste patiënten binnen 2 uur op en wordt de grootste bloeddrukverlaging binnen 4-6 uur bereikt. Het bloeddrukverlagende effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde dosering wordt de maximale daling van de bloeddruk met een dosis doorgaans binnen 2-4 weken bereikt en blijft deze bij een langdurige behandeling gehandhaafd. Gecombineerd met hydrochloorthiazide wordt een significante extra bloeddrukverlaging bereikt.

Plotselinge stopzetting van valsartan is niet in verband gebracht met reboundhypertensie of andere ongunstige klinische effecten.
Bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes en microalbuminurie is aangetoond dat valsartan de urinesecretie van albumine vermindert. De MARVAL-studie (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) beoordeelde de reductie van de urinaire albumine-excretie (UAE) bij gebruik van valsartan (eenmaal daags 80-160 mg) versus amlodipine (eenmaal daags 5-10 mg), bij 332 patiënten met type 2 diabetes (gemiddelde leeftijd: 58 jaar; 265 mannen) met micro-albuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), met een normale of hoge bloeddruk en bij wie de nierfunctie is behouden (creatininewaarde in bloed < 120 µmol/l). Na 24 weken was de UAE bij behandeling met valsartan met 42% (–24,2 µg/min; 95% BI: –40,4 tot –19,1) gereduceerd (p<0,001) en bij behandeling met amlodipine met ongeveer 3% (–1,7 µg/min; 95% BI: –5,6 tot 14,9) ondanks vergelijkbare percentages daling van de bloeddruk in beide groepen. In het DROP-onderzoek (Diovan Reduction of Proteinuria) werd de werkzaamheid van valsartan verder onderzocht voor wat betreft het reduceren van de UAE bij 391 hypertensieve patiënten (BD=150/88 mmHg) met type 2 diabetes, albuminurie (gemiddeld = 102 µg/min; 20-700 µg/min) en bij wie de nierfunctie is behouden (gemiddelde creatininewaarde in serum = 80 µmol/l). Patiënten werden gerandomiseerd voor een van de 3 doses valsartan (eenmaal daags 160, 320 en 640 mg) en gedurende 30 weken behandeld. Het doel van het onderzoek was het bepalen van de optimale dosis valsartan voor het reduceren van de UAE bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes. Na 30 weken was het percentage verandering in de UAE significant gereduceerd met 36% vanaf de uitgangssituatie bij gebruik van valsartan 160 mg (95% BI: 22 tot 47%), en met 44% bij gebruik van valsartan 320 mg (95% BI: 31 tot 54%). Geconcludeerd werd dat 160-320 mg valsartan bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes een klinisch relevante daling van de UAE veroorzaakte.

Hydrochloorthiazide
De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na^+Cl^--symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl^--plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dientengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium. De renine-aldosteron link wordt gemedieerd door angiotensine II, zodat bij een gelijktijdige toediening van valsartan het serumkalium minder uitgesproken daalt dan is waargenomen bij een monotherapie met hydrochloorthiazide.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Valsartan/hydrochloorthiazide
De systemische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide daalt met ongeveer 30% wanneer het gelijktijdig met valsartan wordt toegediend. De kinetiek van valsartan wordt niet in grote mate beïnvloed door de gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide. Deze waargenomen interactie heeft geen invloed op het gecombineerde gebruik van valsartan en hydrochloorthiazide, aangezien gecontroleerde klinische onderzoeken hebben aangetoond dat er een duidelijk antihypertensief effect optreedt dat groter is dan het effect dat verkregen wordt met één van beide werkzame bestanddelen alleen of met placebo.

Valsartan

Absorptie
Na orale toediening van alleen valsartan worden binnen 2 tot 4 uur piekplasmaconcentraties bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Voedsel vermindert de blootstelling aan valsartan met ongeveer 40% (gemeten via de AUC) en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de valsartan-plasmaconcentratie vanaf ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze verlaging van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en valsartan kan daarom zowel met als zonder voedsel worden gegeven.

Distributie
Het steady-state distributievolume van valsartan is na intraveneuze toediening ongeveer 17 liter, wat aangeeft dat valsartan niet uitgebreid in het weefsel wordt gedistribueerd. Valsartan is sterk gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie
Valsartan wordt niet in hoge mate gebiotransformeerd omdat ongeveer 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetaboliet is in lage concentraties in plasma aangetroffen (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Deze metaboliet is farmacologisch inactief.

Excretie
De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{½\alpha}$ < 1 uur en $t_{½ß}$ ongeveer 9 uur). Valsartan wordt voornamelijk als ongewijzigd geneesmiddel in feces (ongeveer 83% van de dosis) en via excretie in urine (ongeveer 13% van de dosis) geëlimineerd. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en de renale klaring is 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan is 6 uur.

Hydrochloorthiazide
Absorptie
Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{max} ongeveer 2 uur). De toename in de gemiddelde AUC is lineair en dosisproportioneel in de therapeutische range. Het effect van voedsel op de hydrochloorthiazide absorptie, zover aanwezig, heeft weinig klinische betekenis. De absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide is 70% na orale toediening.

Distributie
Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg.
Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erytrocyten dan in plasma.

Uitscheiding
Hydrochloorthiazide wordt voornamelijk als onveranderd middel uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden uit plasma met een halfwaardetijd van gemiddeld 6 tot 15 uur in de terminale eliminatiefase. De hydrochloorthiazide kinetiek wijzigt niet na herhaalde dosering en accumulatie is minimaal bij eenmaaldaagse dosering. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaal.

Bijzondere populaties

Ouderen
Bij sommige oudere personen werd een licht verhoogde systemische blootstelling aan valsartan waargenomen in vergelijking met jongere personen; er is echter niet aangetoond dat dit enige klinische betekenis heeft.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar die erop wijzen dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide gereduceerd is bij zowel gezonde als hypertensieve oudere personen vergeleken met jonge gezonde vrijwilligers.

Nierfunctiestoornis
Bij de aanbevolen dosis van Co-Diovan is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van 30-70 ml/min.

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min.) en patiënten die dialyse ondergaan, zijn er geen gegevens beschikbaar voor Co-Diovan. Valsartan wordt in sterke mate aan plasma-eiwitten gebonden en kan niet met dialyse worden verwijderd, terwijl klaring van hydrochloorthiazide wel met dialyse zal worden bereikt.

Bij nierfunctiestoornis zijn de gemiddelde piek plasma spiegels en AUC waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheiding via de urine verlaagd. Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis is een 3-voudige toename van de hydrochloorthiazide AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis is een 8-voudige toename in AUC waargenomen. Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis
In een farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met een lichte (n=6) tot matige (n=5) leverfunctiestoornis, was de blootstelling aan valsartan ongeveer tweevoudig verhoogd in vergelijking met gezonde vrijwilligers (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van valsartan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Een leveraandoening heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De potentiële toxiciteit van de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide na orale toediening werd bij ratten en zijdeaapjes onderzocht in onderzoeken die tot zes maanden duurden. Geen van de resultaten hebben ertoe geleid het gebruik van therapeutische doses bij de mens uit te sluiten.

De veranderingen die met de combinatie optreden bij chronische toxiciteitsonderzoeken kunnen waarschijnlijk toegeschreven worden aan de valsartan-component. Het toxicologische doelorgaan was de nier, waarbij de reactie bij het zijdeaapje duidelijker was dan bij de rat. De combinatie heeft geleid tot nierbeschadiging (nefropathie met tubulaire basofilie, stijgingen in plasma-ureum, plasmacreatinine en serumkalium, verhogingen in urinevolume en urinaire elektrolyten vanaf 30 mg/kg/dag valsartan + 9 mg/kg/dag hydrochloorthiazide bij ratten en vanaf 10 + 3 mg/kg/dag bij zijdeaapjes), waarschijnlijk door veranderde renale hemodynamiek. Deze doses bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 0,9- en 3,5-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². Deze doses bij zijdeaapjes vertegenwoordigen respectievelijk het 0,3- en 1,2-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². (Berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg valsartan per dag in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide per dag en een patiënt van 60 kg.)

Hoge doses van de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide veroorzaakten afnames in rode bloedcelindices (aantal rode cellen, hemoglobine, hematocriet vanaf 100 + 31 mg/kg/dag bij ratten en vanaf 30 + 9 mg/kg/dag bij zijdeaapjes). Deze doses bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 3,0- en 12-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². Deze doses bij zijdeaapjes vertegenwoordigen respectievelijk het 0,9- en 3,5-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². (Berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg valsartan per dag in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide per dag en een patiënt van 60 kg.)

Bij zijdeaapjes werd beschadiging vastgesteld in het maagslijmvlies (vanaf 30 + 9 mg/kg/dag). In de nier leidde de combinatie ook tot hyperplasie van de afferente arteriolen (bij 600 + 188 mg/kg/dag bij ratten en vanaf 30 + 9 mg/kg/dag bij zijdeaapjes). Deze doses bij zijdeaapjes vertegenwoordigen respectievelijk het 0,9- en 3,5-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². Deze doses bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 18- en 73-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². (Berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg valsartan per dag in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide per dag en een patiënt van 60 kg.)

Bovengenoemde effecten blijken te worden veroorzaakt door de farmacologische effecten van hoge doses valsartan (blokkade van angiotensine-II-geïnduceerde remming van renineafgifte, met stimulatie van renineproducerende cellen) wat ook plaatsvindt bij ACE-remmers. Deze bevindingen blijken geen relevantie te hebben bij het gebruik van therapeutische doses van valsartan bij mensen.

De combinatie valsartan/hydrochloorthiazide is niet getest op mutageniciteit, chromosomale breuken of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van mutageniciteit, chromosomale breuken of carcinogeniciteit.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg). Vergelijkbare bevindingen werden waargenomen met valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten en konijnen. In (segment II) onderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling met valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten en konijnen was er geen bewijs van teratogeniciteit; er werd echter foetotoxiciteit waargenomen als gevolg van toxiciteit bij de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumdioxide (watervrij)
Crospovidon type A
Magnesiumstearaat

Omhulling:
Hypromellose
Macrogol 8000
Talk
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Alu of PVC/PVDC/Alu blisterverpakking.
14, 28, 30, 56, 98, 280 filmomhulde tabletten.

PVC/PE/PVDC/Alu of PVC/PVDC/Alu geperforeerde eenheidsblisterverpakking.
56x1, 98x1, 280x1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Telefoon: 026 - 37 82 111
E-mail: mid.phnlar@novartis.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 22365

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 1998
Datum van hernieuwing van de vergunning: 29 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 3 februari 2011
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.2: 20 maart 2012