

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 80 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide
Elke tablet bevat 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide
Elke tablet bevat 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet, lichtoranje, ovaalvormig, lichtjes convexe kanten, bedrukt met "HGH" aan één kant en "CG" aan de andere kant

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet, donkerrood, ovaalvormig, lichtjes convexe kanten, bedrukt met "HHH" aan één kant en "CG" aan de andere kant.

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet, bruinoranje, ovaalvormig, lichtjes convexe kanten, bedrukt met "HXH" aan één kant en "NVR" aan de andere kant

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Co-Valsartan Sandoz vaste combinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is met valsartan of hydrochloorthiazide in monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Co-Valsartan Sandoz X mg /Y mg is één filmomhulde tablet eenmaal per dag. Het wordt aanbevolen de dosering aan te passen met de individuele componenten. Daarbij moet de dosering van de individuele componenten steeds worden verhoogd tot de volgende dosering om het risico op hypotensie en andere bijwerkingen te verlagen.

Indien klinisch geschikt, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie worden overwogen bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is met valsartan of hydrochloorthiazide in monotherapie op voorwaarde dat de aanbevolen sequentie voor verhoging van de dosering voor de individuele componenten wordt gevolgd.

De klinische respons op valsartan/hydrochloorthiazide moet worden geëvalueerd na de start van de behandeling en als de bloeddruk nog niet onder controle is, kan de dosering worden verhoogd door verhoging van een van beide componenten tot een maximumdosering van Co-Valsartan Sandoz van 320 mg/25 mg.

Het bloeddrukverlagende effect wordt duidelijk binnen 2 weken. Bij de meeste patiënten worden maximale effecten waargenomen binnen 4 weken. Bij sommige patiënten kan echter een behandeling van 4-8 weken vereist zijn. Daar moet rekening mee worden gehouden bij het aanpassen van de dosering.

Als na 8 weken geen relevant additioneel effect wordt gezien met Co-Valsartan Sandoz 320 mg/25 mg, moet een behandeling met een additioneel of alternatief antihypertensivum worden overwogen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) \geq 30 ml/min.). Gezien de hydrochloorthiazidecomponent is Co-Valsartan Sandoz gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR $<$ 30 ml/min.) en anurie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestase mag de dosering van valsartan niet hoger zijn dan 80 mg (zie rubriek 4.4). Een aanpassing van de dosering van hydrochloorthiazide is niet vereist bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Gezien de valsartancomponent is Co-Valsartan Sandoz gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie of met biliaire cirrose en cholestase (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Oudere patiënten

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Valsartan/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar bij gebrek aan gegevens over de veiligheid en de doeltreffendheid.

Wijze van toediening

Co-Valsartan Sandoz mag worden ingenomen met of zonder voedsel en moet worden toegediend met water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, andere van sulfonamiden afgeleide geneesmiddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (rubriek 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie, biliaire cirrose en cholestase.
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), anurie.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en symptomatische hyperurikemie.
- Concomitant gebruik van Co-Valsartan Sandoz met producten die aliskiren bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of verminderde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Veranderingen van serumelektrolyten

Valsartan

Gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumhoudend vervangingszout of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen (heparine enz.), wordt niet aanbevolen. Het kalium moet worden gemonitord indien geïndiceerd.

Hydrochloorthiazide

Hypokaliëmie werd gerapporteerd bij behandeling met thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide. Frequent monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen. Behandeling met thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide werd in verband gebracht met hyponatriëmie en hypochloremische alkalose. Thiaziden, met inbegrip van hydrochloorthiazide, verhogen de excretie van magnesium in de urine, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica verlagen de calciumexcretie. Dat kan resulteren in hypercalciëmie. Zoals bij alle patiënten die een behandeling met diuretica krijgen, moeten de serumelektrolyten met gepaste tussentijden regelmatig worden gecontroleerd.

Patiënten met natrium en/of volumedepletie

Patiënten die thiazidediuretica krijgen waaronder hydrochloorthiazide, moeten worden gevolgd op klinische tekenen van vocht- of elektrolytenstoornissen.

Bij patiënten met een ernstige natrium- en/of volumedepletie zoals patiënten die diuretica in hoge dosering krijgen, kan in zeldzame gevallen symptomatische hypotensie optreden na het starten van de behandeling met valsartan/hydrochloorthiazide. Natrium- en/of volumedepletie moet dus worden gecorrigeerd voor de start van de behandeling met Co-Valsartan Sandoz.

Patiënten met ernstig chronisch hartfalen of andere aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten van wie de nierfunctie afhangt van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen), werd een behandeling met remmers van het angiotensineconverterende enzym in verband gebracht met oligurie en/of progressieve azotemie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of de dood. Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen of na een myocardinfarct moet altijd de nierfunctie worden gecontroleerd. Het gebruik van

valsartan/hydrochloorthiazide bij patiënten met ernstig chronisch hartfalen werd niet onderzocht. Het kan dus niet worden uitgesloten dat toediening van Co-Valsartan Sandoz eveneens de nierfunctie zou kunnen verstoren door remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Bij die patiënten mag valsartan/hydrochloorthiazide niet worden voorgeschreven.

Stenose van de nierarterie

Valsartan/hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of stenose van de slagader van een solitaire nier aangezien het bloedureum en het serumcreatinine bij die patiënten kunnen stijgen.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met valsartan/hydrochloorthiazide omdat het renine-angiotensinesysteem niet geactiveerd is.

Aorta- en mitraalklepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

Net zoals met alle andere vasodilatoren, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een aorta- of mitraalklepstenose of een hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een nierinsufficiëntie met een GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.2). Periodieke monitoring van het serumkalium, het creatinine en het urinezuur wordt aanbevolen bij gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Niertransplantatie

Er is nog geen ervaring met een veilig gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide bij patiënten bij wie recentelijk een niertransplantatie werd uitgevoerd.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestase is voorzichtigheid geboden bij gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiaziden bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte omdat kleine veranderingen van de vocht- en elektrolytenhuishouding een hepatisch coma kunnen uitlokken.

Geschiedenis van angio-oedeem

Angio-oedeem met inbegrip van zwelling van de larynx en de glottis met daardoor een obstructie van de luchtwegen en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de farynx en/of de tong werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met valsartan; sommige van die patiënten hadden daarvoor al angio-oedeem vertoond met andere geneesmiddelen zoals ACE-remmers. Co-Valsartan Sandoz moet onmiddellijk worden stopgezet bij patiënten die een angio-oedeem ontwikkelen en valsartan/hydrochloorthiazide mag niet worden hervat (zie rubriek 4.8).

Systemische lupus erythematosus

Er zijn gevallen gerapporteerd van exacerbatie of activering van een systemische lupus erythematosus door thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide kunnen de glucosetolerantie verstoren en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen.

Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen vereist zijn.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie via de urine verminderen en een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken zonder bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Een uitgesproken hypercalciëmie kan getuigen van een onderliggende hyperparathyroïdie. Thiaziden moeten worden stopgezet voor uitvoering van schildklierfunctietests.

Fotosensibilisatie

Er zijn gevallen van fotosensibilisatiereacties met thiazidediuretica gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensibilisatiereactie optreedt tijdens de behandeling, wordt aanbevolen de behandeling stop te zetten. Als het diureticum opnieuw moet worden toegediend, wordt aanbevolen de zones te beschermen die aan de zon of kunstmatig UVA worden blootgesteld.

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met sartanen voort te zetten, moet bij patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvan de veiligheid bij gebruik in de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart indien nodig (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Algemene aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere angiotensine II-receptorantagonisten. Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide treden vaker op bij patiënten met allergie en astma.

Choroïdale effusie, acute myopie en acuut geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute, voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn een acute vermindering van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op enkele uren tot een week na het starten van het geneesmiddel. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot een definitief gezichtsverlies. De primaire behandeling bestaat erin hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Als de oogdruk niet onder controle komt, moet onmiddellijk een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Een risicofactor voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom is een geschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er zijn bewijzen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) verhoogt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren is daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Indien de dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag zij enkel onder toezicht van een geneesheer-specialist worden toegediend en moeten de nierfunctie, de elektrolyten en de bloeddruk op regelmatige tijdstippen worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet concomitant gebruikt worden bij patiënten met diabetische nefropathie.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies

moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Co-Valsartan Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met zowel valsartan als hydrochloorthiazide

Concomitant gebruik niet aanbevolen

Lithium

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of thiaziden waaronder hydrochloorthiazide. Aangezien thiaziden de renale klaring van lithium verlagen, zal het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk nog verder stijgen met valsartan/hydrochloorthiazide. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Concomitant gebruik waarbij voorzichtigheid is vereist

Andere antihypertensiva

Co-Valsartan Sandoz kan de effecten van andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen (bijv. guanethidine, methyldopa, vasodilatoren, ACE-remmers, ARB's, bètablokkers, calciumantagonisten en directe renineremmers) versterken.

Pressoramines (zoals noradrenaline, adrenaline)

Mogelijk minder respons op pressoramines. De klinische betekenis van dat effect is niet duidelijk en onvoldoende om het gebruik ervan uit te sluiten.

Niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) met inbegrip van selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's

NSAID's kunnen het bloeddrukverlagende effect van angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide verzwakken bij gelijktijdige toediening. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide en NSAID's de nierfunctie verslechteren en het serumkalium verhogen. Daarom worden monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling en een adequate vochttoediening aanbevolen.

Interacties met Valsartan

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ARB's, ACE-remmers of aliskiren

Gegevens uit klinische trials lieten zien dat de dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) doorheen het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren gelinkt wordt aan het vaker optreden van bijwerkingen zoals hypotensie,

hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen), in vergelijking met het gebruik van één enkel RAAS-agens (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Concomitant gebruik niet aanbevolen

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudende vervangingszout en andere stoffen die het kaliumgehalte kunnen verhogen

Als een geneesmiddel dat een invloed heeft op de kaliumspiegel, noodzakelijk wordt geacht in combinatie met valsartan, wordt monitoring van de plasmakaliumspiegel aangeraden.

Transporters

In-vitrogegevens wijzen erop dat valsartan een substraat is van de hepatische opnametransporter OATP1B1/OATP1B3 en de hepatische effluxtransporter MRP2. De klinische relevantie van die bevinding is niet bekend. Gelijktijdige toediening van remmers van de opnametransporter (bijv. rifampicine, ciclosporine) of effluxtransporter (bijv. ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen. Neem de gepaste maatregelen bij het starten of beëindigen van een concomiterende behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

Geen interactie

In medicamenteuze-interactiestudies met valsartan werden geen klinisch significante interacties waargenomen tussen valsartan en de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine en glibenclamide. Digoxine en indometacine kunnen interacties aangaan met de hydrochloorthiazidecomponent van Co-Valsartan Sandoz (zie interacties met hydrochloorthiazide).

Interacties met hydrochloorthiazide

Concomitant gebruik waarbij voorzichtigheid is vereist

Geneesmiddelen die invloed hebben op het serumkaliumgehalte

Het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide kan toenemen bij concomiterende toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroiden, laxeermiddelen, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuur en derivaten.

Als die geneesmiddelen samen met de combinatie hydrochloorthiazide-valsartan worden voorgeschreven, wordt monitoring van de plasmakaliumspiegel aangeraden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken

Gezien het risico op hypokaliëmie is voorzichtigheid geboden bij toediening van hydrochloorthiazide tegelijk met geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, vooral klasse Ia- en klasse III-antiarritmica en sommige antipsychotica.

Geneesmiddelen die invloed hebben op het serumnatriumgehalte

Het natriumverlagende effect van diuretica kan toenemen bij concomiterende toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica en anti-epileptica. Voorzichtigheid is geboden bij langdurige toediening van die geneesmiddelen.

Digitalisglycosiden

Thiaziden kunnen hypokaliëmie en hypomagnesiëmie veroorzaken en die bijwerkingen kunnen het optreden van door digitalis geïnduceerde hartritmestoornissen in de hand werken (zie rubriek 4.4).

Calciumzouten en vitamine D

Toediening van thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide tegelijk met vitamine D of calciumzouten kan een stijging van het serumcalcium potentiëren. Concomiterend gebruik van thiazidediuretica met calciumzouten kan hypercalciëmie veroorzaken bij patiënten die een aanleg

vertonen tot hypercalciëmie (bijv. hyperparathyreoïdie, kanker of door vitamine D gemedieerde aandoeningen) als gevolg van een verhoogde reabsorptie van calcium in de tubuli.

Antidiabetica (orale en insuline)

Thiaziden kunnen de glucosetolerantie verstoren. Een aanpassing van de dosering van het antidiabeticum kan noodzakelijk zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van metformine gezien het risico op melkzuuracidose als gevolg van mogelijke functionele nierinsufficiëntie door hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide

Concomitant gebruik van thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide en bètablokkers kan het risico op hyperglykemie verhogen. Thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide verhogen.

Geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol):

Een aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn omdat hydrochloorthiazide het serumurinezuurgehalte kan verhogen. Een verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica waaronder hydrochloorthiazide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica en andere geneesmiddelen die invloed hebben op de maagmotiliteit

Anticholinergica (bijv. atropine, biperiden) kunnen de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen, kennelijk door een vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en de snelheid van maaglediging. Omgekeerd is het te verwachten dat prokinetica zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica kunnen verminderen.

Amantadine

Thiaziden waaronder hydrochloorthiazide kunnen het risico op bijwerkingen van amantadine verhogen.

Ionenuitwisselingsharsen

Colestyramine en colestipol verminderen de absorptie van thiazidediuretica zoals hydrochloorthiazide. Dat kan resulteren in subtherapeutische effecten van thiazidediuretica. Een spreiding van de toediening van hydrochloorthiazide en het hars waarbij hydrochloorthiazide wordt toegediend minstens 4 uur voor of 4-6 uur na toediening van het hars, zou de interactie kunnen verminderen.

Cytostatica

Thiaziden waaronder hydrochloorthiazide kunnen de renale excretie van cytostatica (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat) verminderen en hun beenmergonderdrukkende effecten potentiëren.

Niet-depolariserende myorelaxantia (zoals tubocurarine)

Thiaziden zoals hydrochloorthiazide potentiëren de werking van skeletspierontspanners zoals curarederivaten.

Ciclosporine

Concomitante behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en complicaties van het type jicht verhogen.

Alcohol, barbituraten of narcotica

Concomiterende toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bijv. door de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel te onderdrukken of door een directe vaatverwijdende activiteit) kunnen orthostatische hypotensie in de hand werken.

Methyldopa

Er zijn geïsoleerde gevallen gerapporteerd van hemolytische anemie bij patiënten die een concomitante behandeling met methyldopa en hydrochloorthiazide kregen.

Jodiumhoudende contraststof

In geval van uitdroging door diuretica is er een hoger risico op acute nierinsufficiëntie, vooral bij toediening van hoge doses van het jodiumhoudende product. Voor de toediening is rehydratie vereist.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Valsartan

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

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen er soortgelijke risico's zijn met die klasse van geneesmiddelen. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met sartanen voort te zetten, moet bij patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvan de veiligheid bij gebruik in de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan AIIRA's tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere ossificatie van de schedelbeenderen) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3).

In geval van blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van moeders die AIIRA's hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden gevolgd op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn onvoldoende. Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Op grond van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en het derde trimester de foetoplacentaire perfusie in het gedrang brengen en foetale en neonatale effecten hebben zoals icterus, stoornissen van de elektrolytenhuishouding en trombopenie.

Borstvoeding

Er is geen informatie over het gebruik van valsartan tijdens de periode van borstvoeding.

Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het gebruik van Co-Valsartan Sandoz tijdens de periode van borstvoeding niet aanbevolen.

Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding zijn te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of premature zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van valsartan of hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van valsartan/hydrochloorthiazide op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden met een voertuig of het bedienen van een machine moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies, de laboratoriumbevindingen die vaker zijn opgetreden met valsartan plus hydrochloorthiazide dan in de placebogroep, en individuele postmarketingrapporten worden hieronder gepresenteerd volgens de systeemorgaanklasse. Bijwerkingen die kunnen optreden met elke component apart, maar niet werden gezien in klinische studies, kunnen optreden bij behandeling met valsartan/hydrochloorthiazide.

De bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, de frequentste eerst, waarbij de volgende conventie wordt gevolgd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gerangschikt in dalende volgorde van ernst.

Tabel 1. Frequentie van bijwerkingen met valsartan/hydrochloorthiazide

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms Uitdroging

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden Duizeligheid

Soms Paresthesie

Niet bekend Syncope

Oogaandoeningen

Soms Wazig zicht

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms Tinnitus

Bloedvataandoeningen

Soms Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms Hoest

Niet bekend Niet-cardiogeen longoedeem

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer zelden Diarree

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms spierpijn

Zeer zelden gewrichtspijn

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend Verminderde nierfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms Vermoeidheid

Onderzoeken

Niet bekend Verhoogd serumurinezuur, verhoogd serumbilirubine en verhoogd serumcreatinine, hypokaliëmie, hyponatriëmie, stijging van het ureumgehalte, neutropenie

Aanvullende informatie over de individuele componenten

Bijwerkingen die eerder werden gerapporteerd met één van de individuele componenten, kunnen ook optreden bij gebruik van Co-Valsartan Sandoz, ook als die niet werden waargenomen in klinische studies of tijdens de postmarketingperiode.

Tabel 2. Frequentie van bijwerkingen met valsartan**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Niet bekend Daling van het hemoglobinegehalte, daling van het hematocriet, trombopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend Andere overgevoeligheids-/allergische reacties waaronder serumziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend Stijging van het serumkalium, hyponatriëmie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms Vertigo

Bloedvataandoeningen

Niet bekend Vasculitis

Maag-darmstelselaandoeningen

Soms Buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend Stijging van de leverfunctiewaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend Angio-oedeem, bulleuze dermatitis, rash, pruritus

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend Nierinsufficiëntie

Tabel 3. Frequentie van bijwerkingen met hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt al vele jaren veel voorgeschreven, vaak in hogere doseringen dan de doseringen die worden toegediend met Co-Valsartan Sandoz. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met thiazidediuretica in monotherapie, waaronder hydrochloorthiazide:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden Trombopenie, soms met purpura

Zeer zelden Agranulocytose, leukopenie, hemolytische anemie, beenmergfalen

Niet bekend Aplastische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden Overgevoeligheidsreacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak

Vaak

Zelden

Zeer zelden

Psychiatrische stoornissen

Zelden

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden

Oogaandoeningen

Zelden

Niet bekend

Hartaandoeningen

Zelden

Bloedvataandoeningen

Vaak

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak

Zelden

Zeer zelden

Lever- en galaandoeningen

Zelden

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak

Zelden

Zeer zelden

Niet bekend

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend

Hypokaliëmie, verhoogde lipiden in het bloed (vooral met hogere doseringen)

Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, hyperurikemie

Hypercalciëmie, hyperglykemie, glucosurie en verergering van de metabole toestand bij diabetes

Hypochloremische alkalose

Depressie, slaapproblemen

Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie

Gezichtsstoornis

Acuut geslotenhoekglaucoom, choroïdale effusie

Hartritmestoornissen

Orthostatische hypotensie

Respiratoire distress waaronder pneumonitis en longoedeem

‘Acute respiratory distress-syndroom’ (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Verminderde eetlust, lichte nausea en braken

Constipatie, gastro-intestinaal ongemak, diarree

Pancreatitis

Intrahepatische cholestase of geelzucht

Nierdisfunctie, acuut nierfalen

Urticaria en andere vormen van rash

Fotosensibilisatie

Necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse, cutane lupus erythematosusachtige reacties, heractivering van cutane lupus erythematosus

Erythema multiforme

Pyrexie, asthenie

Spierspasmus

Impotentie

Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*

* Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met valsartan kan een uitgesproken hypotensie veroorzaken, die kan leiden tot een bewustzijnsdaling, circulatoire collaps en/of shock. Bovendien kunnen de volgende tekenen en symptomen optreden bij een overdosering met de hydrochloorthiazidecomponent: nausea, slaperigheid, hypovolemie en elektrolytenstoornissen met hartritmestoornissen en spierspasmen.

Behandeling

De therapeutische maatregelen hangen af van het tijdstip van ingestie en het type en de ernst van de symptomen, waarbij stabilisering van de circulatoire aandoening van het grootste belang is.

Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd en moeten snel zout- en volumesupplementen worden gegeven.

Valsartan kan niet worden verwijderd door middel van hemodialyse omdat het zich sterk aan plasma-eiwitten bindt; hydrochloorthiazide kan wel worden geklaard met dialyse.

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 dubbelblinde gerandomiseerde, vergelijkende studie bij patiënten die niet adequaat onder controle waren met hydrochloorthiazide 12,5 mg, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk verkregen met de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) dan met hydrochloorthiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) en hydrochloorthiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Bovendien was het percentage patiënten dat reageerde (diastolische BD < 90 mmHg of daling \geq 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 80/12,5 mg (60%) dan met hydrochloorthiazide 12,5 mg (25%) en hydrochloorthiazide 25 mg (27%).

In dubbelblinde gerandomiseerde, vergelijkende studie bij patiënten die niet adequaat onder controle waren met valsartan 80 mg, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische BD waargenomen met de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) dan met valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) en valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Bovendien was het percentage patiënten dat reageerde (diastolische BD < 90 mmHg of daling \geq 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 80/12,5 mg (51%) dan met valsartan 80 mg (36%) en valsartan 160 mg (37%).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een factoriële design waarin verschillende combinaties van valsartan/hydrochloorthiazide werden vergeleken met hun respectieve componenten, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische BD waargenomen met de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) dan met de placebo (1,9/4,1 mmHg) en zowel hydrochloorthiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) als valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Bovendien was het percentage patiënten dat reageerde (diastolische BD < 90 mmHg of daling ≥ 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 80/12,5 mg (64%) dan met de placebo (29%) en hydrochloorthiazide (41%).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende studie bij patiënten die niet adequaat onder controle waren met hydrochloorthiazide 12,5 mg, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische BD waargenomen met de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) dan met hydrochloorthiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Bovendien was het percentage patiënten dat reageerde (BD < 140/90 mmHg of daling van de SBD ≥ 20 mmHg of daling van de DBD ≥ 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 160/12,5 mg (50%) dan met hydrochloorthiazide 25 mg (25%).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende studie bij patiënten die niet adequaat onder controle waren met valsartan 160 mg, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische BD waargenomen met valsartan/hydrochloorthiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) en valsartan/hydrochloorthiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) dan met valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Het verschil in daling van de BD tussen de dosering van 160/25 mg en die van 160/12,5 mg was eveneens statistisch significant. Bovendien was het aantal patiënten dat reageerde (diastolische BD < 90 mmHg of daling ≥ 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 160/25 mg (68%) en 160/12,5 mg (62%) dan met valsartan 160 mg (49%).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een factoriële design waarin verschillende combinaties van valsartan/hydrochloorthiazide werden vergeleken met hun respectieve componenten, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische BD waargenomen met de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) en 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) dan met de placebo (1,9/4,1 mmHg) en de respectieve monotherapieën, d.w.z. hydrochloorthiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochloorthiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) en valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Bovendien was het aantal patiënten dat reageerde (diastolische BD < 90 mmHg of daling ≥ 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 160/25 mg (81%) en valsartan/hydrochloorthiazide 160/12,5 mg (76%) dan met de placebo (29%) en de respectieve monotherapieën, d.w.z. hydrochloorthiazide 12,5 mg (41%), hydrochloorthiazide 25 mg (54%), en valsartan 160 mg (59%).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende studie bij patiënten die niet adequaat onder controle waren met valsartan 320 mg, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische BD waargenomen met de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) en valsartan/hydrochloorthiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) dan met valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Het verschil in daling van de systolische BD tussen de dosering van 320/25 mg en die van 320/12,5 mg was ook statistisch significant. Bovendien was het aantal patiënten dat reageerde (diastolische BD < 90 mmHg of daling ≥ 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 320/25 mg (75%) en 320/12,5 mg (69%) dan met valsartan 320 mg (53%).

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met een factoriële design waarin verschillende combinaties van valsartan/hydrochloorthiazide werden vergeleken met hun respectieve

componenten, werd een significant sterkere gemiddelde daling van de systolische/diastolische BD waargenomen met de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) en 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) dan met de placebo (7,0/5,9 mmHg) en de respectieve monotherapieën, d.w.z. hydrochloorthiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochloorthiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) en valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Bovendien was het aantal patiënten dat reageerde (diastolische BD < 90 mmHg of daling ≥ 10 mmHg), significant hoger met valsartan/hydrochloorthiazide 320/25 mg (85%) en 320/12,5 mg (83%) dan met de placebo (45%) en de respectieve monotherapieën, d.w.z. hydrochloorthiazide 12,5 mg (60%), hydrochloorthiazide 25 mg (66%), en valsartan 320 mg (69%).

In gecontroleerde klinische studies met valsartan + hydrochloorthiazide werd een dosisafhankelijke daling van het serumkalium waargenomen. Het serumkalium daalde vaker bij patiënten die 25 mg hydrochloorthiazide kregen, dan bij de patiënten die 12,5 mg hydrochloorthiazide kregen. In gecontroleerde klinische studies met valsartan/hydrochloorthiazide verminderde het kaliumsparende effect van valsartan het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide.

De gunstige effecten van valsartan in combinatie met hydrochloorthiazide op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zijn nog niet bekend.

In epidemiologische studies werd aangetoond dat een langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide het risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Valsartan

Valsartan is een per os werkzame, specifieke angiotensine II (Ang II)-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. De verhoogde plasmaconcentraties van Ang II na blokkade van de AT₁-receptor met valsartan kunnen de niet-geblokkeerde AT₂-receptor stimuleren, die het effect van de AT₁-receptor lijkt tegen te gaan. Valsartan heeft geen partiële agonistische activiteit op de AT₁-receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000-maal) hogere affiniteit voor de AT₁-receptor dan voor de AT₂-receptor. Voor zover bekend, bindt valsartan zich niet aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen en blokkeert het geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen die belangrijk zijn bij de cardiovasculaire regeling.

Valsartan remt het ACE, ook kininase II genoemd, niet. ACE zet Ang I om in Ang II en breekt bradykinine af. Aangezien er geen effect is op ACE en geen potentiëring van bradykinine of substance P, zullen angiotensine II-antagonisten waarschijnlijk geen hoest veroorzaken. In klinische studies waarin valsartan werd vergeleken met een ACE-remmer, was de incidentie van kriebelhoest significant ($p < 0,05$) lager bij de patiënten die werden behandeld met valsartan dan bij de patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% en 7,9%). In een klinische studie van patiënten met een voorgeschiedenis van kriebelhoest tijdens behandeling met ACE-remmers vertoonde 19,5% van de patiënten die valsartan kregen, en 19,0% van de patiënten die een thiazidediureticum kregen een hoest, tegenover 68,5% van de patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer ($p < 0,05$).

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie verlaagt de bloeddruk, zonder effect op de hartslag. Bij de meeste patiënten treedt de bloeddrukverlagende werking na een enkele orale dosis in binnen 2 uur en de maximale daling van de bloeddruk wordt bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagende effect houdt 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale daling van de bloeddruk ongeacht de dosering doorgaans bereikt binnen 2-4 weken en blijft die gehandhaafd bij langdurige behandeling. In combinatie met hydrochloorthiazide wordt een significante extra daling van de bloeddruk verkregen.

Plotselinge stopzetting van valsartan veroorzaakt geen reboundhypertensie of andere klinische bijwerkingen.

Bij patiënten met hypertensie, type 2-diabetes en microalbuminurie verlaagt valsartan de urinaire albumine-excretie. In de MARVAL-studie (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) werd de daling van de urinaire albumine-excretie (UAE) met valsartan (80-160mg 1x/d) versus amlodipine (5-10 mg 1x/d) onderzocht bij 332 type 2-diabetespatiënten (gemiddelde leeftijd: 58 jaar; 265 mannen) met microalbuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), een normale of hoge bloeddruk en een bewaarde nierfunctie (bloedcreatinine < 120 µmol/l). Na 24 weken was de UAE gedaald met 42% ($p < 0,001$) (-24,2 µg/min; 95% BI: -40,4 tot -19,1) met valsartan en met ongeveer 3% (-1,7 µg/min; 95% BI: -5,6 tot 14,9) met amlodipine ondanks een vergelijkbare daling van de bloeddruk in beide groepen. In de DROP-studie (valsartan/hydrochloorthiazide Reduction of Proteinuria) werd de doeltreffendheid van valsartan bij het verlagen van de UAE verder onderzocht bij 391 patiënten met hypertensie (BP=150/88 mmHg), type 2-diabetes, albuminurie (gemiddeld=102 µg/min; 20-700 µg/min) en een gevrijwaarde nierfunctie (gemiddeld serumcreatinine = 80 µmol/l). De patiënten werden gerandomiseerd naar één van de 3 doseringen van valsartan (160, 320 en 640 mg/1x/d) en werden gedurende 30 weken behandeld. Het doel van de studie was nagaan wat de optimale dosering van valsartan is bij het verlagen van de UAE bij patiënten met hypertensie en type 2-diabetes. Na 30 weken was de UAE significant met 36% gedaald ten opzichte van de beginwaarde met valsartan 160 mg (95% BI: 22 tot 47%), en met 44% met valsartan 320 mg (95% BI: 31 tot 54%). Daaruit werd besloten dat valsartan 160-320 mg de UAE klinisch in relevante mate verlaagde bij patiënten met hypertensie en type 2-diabetes.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alleen en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker bestudeerd.

ONTARGET was een studie uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of diabetes mellitus type 2, die gepaard gingen met bewijzen van schade aan de eindorganen. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Deze studies lieten geen significant voordelige werking zien op de nieren en/of het cardiovasculaire resultaat en de mortaliteit, maar er werd wel een verhoogd risico op hyperkaliëmie, op acute nierproblemen en/of op hypotensie vastgesteld. Gezien de gelijkaardige farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten eveneens relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen daarom niet concomitant worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial bij Diabetes Type 2 Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie bedoeld om na te gaan of het voordelen had om aliskiren toe te voegen aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een chronische nieraandoening, een cardiovasculaire aandoening of beide. De studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van het verhoogde risico op bijwerkingen. Er werden numeriek zowel meer cardiovasculaire overlijdens als beroertes vastgesteld in de aliskirengroep vergeleken met de placebogroep, en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie; hypotensie en renale disfunctie) werden vaker gerapporteerd in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

Hydrochloorthiazide

Thiazidediuretica werken vooral in op de distale niertubuli. Het werd aangetoond dat een receptor met hoge affiniteit in de niercortex de primaire bindingsplaats is voor thiazidediuretica, die het NaCl-transport in de distale tubuli remmen. Het werkingsmechanisme van thiaziden is remming van de Na⁺Cl⁻transporter, mogelijk door competitie voor de Cl⁻-plaats, wat een invloed heeft op de reabsorptie van elektrolyten: directe verhoging van de natrium- en chloorexcretie in ongeveer gelijke

mate en indirect doordat het diureticum het plasmavolume verlaagt, waardoor de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en het urinaire kaliumverlies toenemen en het serumkalium daalt. De link tussen renine en aldosteron wordt gemedieerd door angiotensine II. Bij gelijktijdige toediening van valsartan zal het serumkalium dan ook minder dalen dan bij een monotherapie met hydrochloorthiazide.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Valsartan/hydrochloorthiazide

De systemische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide daalt met ongeveer 30% bij gelijktijdige toediening met valsartan. De kinetiek van valsartan wordt niet duidelijk beïnvloed door gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide. Die waargenomen interactie heeft geen invloed op het gecombineerde gebruik van valsartan en hydrochloorthiazide, aangezien in gecontroleerde klinische studies een duidelijk bloeddrukverlagend effect werd aangetoond dat sterker was dan het effect dat werd verkregen met elke werkzame stof apart of met een placebo.

Valsartan

Absorptie

Na orale toediening van valsartan alleen worden de piekplasmaconcentratie van valsartan bereikt na 2-4 uur. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Voedsel vermindert de blootstelling (gemeten aan de AUC) aan valsartan met ongeveer 40% en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, hoewel de plasmaconcentraties van valsartan vanaf ongeveer 8 uur na inname vergelijkbaar zijn in de groep die gegeten heeft, en de nuchtere groep. Die daling van de AUC gaat evenwel niet gepaard met een klinisch significante daling van het therapeutische effect en daarom kan valsartan met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Het distributievolume van valsartan in evenwichtstoestand na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter. Dat wijst erop dat valsartan niet sterk over de weefsels wordt verspreid. Valsartan bindt zich sterk aan serumproteïnen (94–97%), hoofdzakelijk serumalbumine.

Biotransformatie

Valsartan ondergaat geen sterke biotransformatie: slechts ongeveer 20% van de dosis wordt als metabolieten teruggevonden. In het plasma werd een hydroxymetabooliet geïdentificeerd in lage concentraties (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Die metabooliet is farmacologisch inactief.

Eliminatie

Valsartan vertoont een multi-exponentiële vervalkinetiek ($t_{1/2\alpha} < 1$ uur en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 uur). Valsartan wordt vooral geëlimineerd in de feces (ongeveer 83% van de dosis) en de urine (ongeveer 13% van de

dosis), hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/uur en zijn renale klaring 0,62 l/uur (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan is 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

De absorptie van hydrochloorthiazide na een orale dosis verloopt snel (t_{max} ongeveer 2 uur). De stijging van de gemiddelde AUC is lineair en evenredig aan de dosering binnen de therapeutische spreiding.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als er al een effect is, heeft weinig klinische betekenis.

De absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide is 70% na orale toediening.

Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume is 4-8 l/kg.

Het circulerende hydrochloorthiazide bindt zich aan serumproteïnen (40-70%), vooral serumalbumine. Hydrochloorthiazide hoopt zich ook op in erythrocyten in een concentratie die ongeveer 3 maal hoger is dan de plasmaconcentratie.

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt overwegend als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een halfwaardetijd van gemiddeld 6 tot 15 uur in de terminale eliminatiefase. De kinetiek van hydrochloorthiazide verandert niet bij herhaalde toediening en er treedt minimale accumulatie op bij toediening eenmaal per dag. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt als onveranderde verbinding in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in de niertubuli.

Speciale populaties

Ouderen

Bij sommige oudere proefpersonen werd een wat hogere systemische blootstelling aan valsartan waargenomen dan bij jonge proefpersonen. Dat was echter niet klinisch significant.

Er zijn beperkte gegevens die erop wijzen dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide lager is bij gezonde ouderen en ouderen met hypertensie dan bij jonge gezonde vrijwilligers.

Nierinsufficiëntie

De aanbevolen dosering van Co-Valsartan Sandoz hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) van 30-70 ml/min.

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) en patiënten die dialyse ondergaan, zijn er geen gegevens over Co-Valsartan Sandoz. Valsartan bindt zich sterk aan plasmaproteïnen en wordt niet verwijderd door dialyse, terwijl hydrochloorthiazide wel wordt geklaard met dialyse.

Bij nierinsufficiëntie stijgen de gemiddelde piekplasmaconcentraties en de AUC-waarden van hydrochloorthiazide en vermindert de urinaire excretie van hydrochloorthiazide. Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie is een verdrievoudiging van de AUC van hydrochloorthiazide waargenomen. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is een verachtvoudiging van de AUC waargenomen. Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

In een farmacokinetische studie bij patiënten met lichte (n=6) tot matige (n=5) leverdisfunctie was de blootstelling aan valsartan ongeveer 2-maal hoger dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er zijn geen gegevens over het gebruik van valsartan bij patiënten met een ernstige leverdisfunctie (zie rubriek 4.3). Leverlijden heeft geen significant effect op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De mogelijke toxiciteit van de combinatie valsartan - hydrochloorthiazide na orale toediening werd onderzocht bij ratten en marmosets in studies die tot zes maanden duurden. Er zijn geen bevindingen aan het licht gekomen die het gebruik van therapeutische doses bij de mens zouden uitsluiten.

De veranderingen die in studies van de chronische toxiciteit werden teweeggebracht door de combinatie, werden waarschijnlijk veroorzaakt door valsartan. De nieren waren het toxicologische eindorgaan; de reactie was uitgesprokener bij marmosets dan bij ratten. De combinatie veroorzaakte nierbeschadiging (nefropathie met tubulaire basofilie, stijging van het plasma-ureum, het plasmacreatinine en het serumkalium, stijging van het urinevolume en de urinaire elektrolyten vanaf 30 mg/kg/dag valsartan + 9 mg/kg/dag hydrochloorthiazide bij ratten en 10 + 3 mg/kg/d bij marmosets), waarschijnlijk via veranderingen van de renale hemodynamiek. Bij ratten stemmen die doseringen overeen met respectievelijk 0,9- en 3,5-maal de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van valsartan en hydrochloorthiazide uitgedrukt in mg/m². Bij marmosets stemmen die doseringen overeen met respectievelijk 0,3- en 1,2-maal de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van valsartan en hydrochloorthiazide uitgedrukt in mg/m². (Bij de berekeningen werd uitgegaan 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 doseringen van de combinatie valsartan - hydrochloorthiazide verlaagden de rodebloedcellenindices (aantal rode bloedcellen, hemoglobine, hematocriet bij toediening vanaf 100 + 31 mg/kg/d bij ratten en 30 + 9 mg/kg/d bij marmosets). Bij ratten stemmen die doseringen overeen met 3,0- en 12-maal de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van valsartan en hydrochloorthiazide uitgedrukt in mg/m². Bij marmosets stemmen die doseringen overeen met 0,9- en 3,5-maal de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van valsartan en hydrochloorthiazide uitgedrukt in mg/m². (Bij de berekeningen werd uitgegaan 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 marmosets werd beschadiging van het maagslijmvlies waargenomen (vanaf 30 + 9 mg/kg/d). De combinatie veroorzaakte ook een hyperplasie van de afferente arterioli in de nieren (bij toediening van 600 + 188 mg/kg/d bij ratten en vanaf 30 + 9 mg/kg/d bij marmosets). Bij marmosets stemmen die doseringen overeen met respectievelijk 0,9- en 3,5-maal de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van valsartan en hydrochloorthiazide uitgedrukt in mg/m². Bij ratten stemmen die doseringen overeen met respectievelijk 18- en 73-maal de maximale aanbevolen humane dosering (MRHD) van valsartan en hydrochloorthiazide uitgedrukt in mg/m². (Bij de berekeningen werd uitgegaan van een orale dosis van 320 mg valsartan per dag in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide per dag en een patiënt van 60 kg).

De bovenvermelde effecten zijn toe te schrijven aan de farmacologische effecten van hoge doseringen van valsartan (wegvallen van de door angiotensine II veroorzaakte remming van de afgifte van renine met stimulering van de renineproducerende cellen) en treden ook op met ACE-remmers. Die bevindingen blijken niet relevant te zijn bij het gebruik van therapeutische doses van valsartan bij de mens.

De combinatie valsartan - hydrochloorthiazide werd niet onderzocht op mutageniciteit, breken van chromosomen of carcinogeniciteit aangezien er geen aanwijzingen zijn van interactie tussen de twee stoffen. Die tests werden echter apart uitgevoerd met valsartan en hydrochloorthiazide en daarbij waren er geen aanwijzingen van mutageniciteit, breken van chromosomen of carcinogeniciteit.

Bij ratten leidden doses van valsartan (600 mg/kg/dag) die toxisch waren voor de moederdieren, tijdens de laatste dagen van de dracht en de periode van borstvoeding tot een lagere overleving, een geringere gewichtstoename en een tragere ontwikkeling (loslating van de oorschelp en opening van het oorkanaal) bij de jongen (zie rubriek 4.6). Die doseringen bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18-maal de maximale aanbevolen humane dosering uitgedrukt in mg/m² (bij de berekeningen werd uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg). Soortgelijke resultaten werden met valsartan/hydrochloorthiazide gezien bij ratten en konijnen. In studies van de embryonale en foetale ontwikkeling (segment II) met valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten en konijnen waren er geen aanwijzingen van teratogeniciteit. Wel werd foetotoxiciteit waargenomen in samenhang met toxiciteit bij de moederdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablettenkern:

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Omhulling

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg

Hypromellose

Macrogol 8000

Talk

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5mg:

Hypromellose

Macrogol 8000

Talk

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg:

Hypromellose

Macrogol 4000

Talk

Titaandioxide (E 171)

Ijzeroxide, rood (E 172)

Ijzeroxide, geel (E 172)

Ijzeroxide, zwart (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg, -160 mg/12,5 mg, 160mg/25mg filmomhulde tabletten:
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

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg, -160 mg/12,5 mg, -160 mg/25 mg filmomhulde tabletten:

PVC/PVDC blisterverpakkingen

PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen

PA/AL/PVC blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: één verpakking bevat 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 of 280 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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens , Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC) : BE376284

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (PVC/PE/PVDC) : BE376293

Co-Valsartan Sandoz 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (PA/AL/PVC) : BE376302

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC): BE376311

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (PVC/PE/PVDC): BE376327

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (PA/AL/PVC): BE376336

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC): BE376345

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten (PVC/PE/PVDC): BE376354

Co-Valsartan Sandoz 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten (PA/AL/PVC): BE376363

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/08/2010

Datum van laatste hernieuwing: 28/09/2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024