

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:*

Elke tablet bevat 80 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.  
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 28,67 mg lactosemonohydraat.

*Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:*

Elke tablet bevat 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.  
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 66,42 mg lactosemonohydraat.

*Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten:*

Elke tablet bevat 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.  
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 57,35 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

*Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*  
Roze, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten.

*Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*  
Bruine, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten.

*Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten*  
Oranje, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten.

De filmomhulde tabletten mogen niet worden verdeeld.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

De Co-Valsartan EG vaste-dosiscombinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende gecontroleerd wordt door monotherapie met valsartan of hydrochloorthiazide.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosis van Co-Valsartan EG is één filmomhulde tablet per dag. Dosistitratie van de afzonderlijke componenten is aanbevolen. In elk geval moet optitratie van de afzonderlijke

componenten tot de volgende dosis plaatsvinden om het risico op hypotensie of andere bijwerkingen te verminderen.

Indien klinisch aangewezen, kan een onmiddellijke overgang van monotherapie naar de vaste-dosiscombinatie overwogen worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende gecontroleerd wordt door monotherapie met valsartan of hydrochloorthiazide, op voorwaarde dat de aanbevolen volgorde van dosistitratie van de afzonderlijke componenten wordt gevolgd.

De klinische respons op valsartan/hydrochloorthiazide moet worden beoordeeld na het opstarten van de behandeling en indien de bloeddruk nog steeds niet onder controle is, kan de dosis worden verhoogd door een van de componenten te verhogen tot een maximale dosis van Co-Valsartan EG 320 mg/25 mg.

Het bloeddrukverlagend effect is binnen 2 weken substantieel aanwezig.

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

#### Wijze van toediening

Co-Valsartan EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen en moet met water worden ingenomen.

#### Bijzondere populaties

##### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)  $\geq 30$  ml/min). Door de hydrochloorthiazidecomponent is Co-Valsartan EG gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR  $< 30$  ml/min) en anurie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Gelijktijdig gebruik van valsartan met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubriek 4.3).

##### *Diabetes mellitus*

Gelijktijdig gebruik van valsartan met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestase mag de dosis 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. Door de valsartancomponent is Co-Valsartan EG gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of met biliaire cirrose en cholestase (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

##### *Ouderen*

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

##### *Pediatrische patiënten*

Co-Valsartan EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, andere sulfonamide-afgeleide geneesmiddelen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde 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.
- Het gelijktijdig gebruik van Co-Valsartan EG met aliskiren-bevattende producten is gecontra-

indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Wijzigingen 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.

Indien nodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

###### *Hydrochloorthiazide*

Hypokaliëmie werd gemeld bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide. Regelmatige controle van het serumkalium wordt aangeraden.

Behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, werd geassocieerd met hyponatriëmie en hypochloremische alkalose.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, verhogen de urinaire excretie van magnesium, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie. De calciumexcretie wordt verminderd door thiazidediuretica. Dit kan resulteren in hypercalciëmie.

Zoals voor elke patiënt die een behandeling met diuretica krijgt, moet een periodieke bepaling van de serumelektrolyten worden uitgevoerd met geschikte tussenpozen.

##### Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Patiënten die thiazidediuretica krijgen, inclusief hydrochloorthiazide, moeten gecontroleerd worden op klinische tekenen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans.

Bij patiënten met ernstige natrium- en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge dosissen diuretica krijgen, kan in zeldzame gevallen symptomatische hypotensie optreden na het starten van de behandeling met valsartan/hydrochloorthiazide. Natrium- en/of volumedepletie moet voor het starten van de behandeling met valsartan/hydrochloorthiazide 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 behandeling met angiotensine-converterend-enzymremmers geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of overlijden. 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 bestudeerd.

Daarom kan het niet worden uitgesloten dat door de remming van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem het gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide ook geassocieerd kan zijn met een verstoring van de nierfunctie. Valsartan/hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij deze patiënten.

##### Nierarteriestenose

Valsartan/hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of stenose van de nierarterie bij slechts één enkele nier, omdat bij deze patiënten het bloedureum en het serumcreatinine kunnen toenemen.

##### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet met valsartan/hydrochloorthiazide worden behandeld aangezien hun renine-angiotensinesysteem niet geactiveerd is.

##### Aorta- en mitralisklepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisstenose of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

#### Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min (zie rubriek 4.2). Periodieke controle van het serumkalium-, creatinine- en het urinezuurgehalte wordt aangeraden wanneer valsartan/hydrochloorthiazide wordt gebruikt bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Het gelijktijdig gebruik van valsartan met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

#### Niertransplantatie

Er is nog geen ervaring opgedaan over het veilig gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

#### Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestase is voorzichtigheid geboden bij gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Thiaziden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verstoorde leverfunctie of een progressieve leverziekte, aangezien kleine wijzigingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatische coma kunnen bespoedigen.

#### Voorgeschiedenis van angio-oedeem

Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis, die obstructie van de luchtweg en/of zwelling van het gezicht, de lippen, farynx en/of tong veroorzaakt, werd gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld. Sommige van deze patiënten vertoonden voorafgaand angio-oedeem bij gebruik van andere geneesmiddelen, waaronder ACE-remmers. Valsartan/hydrochloorthiazide moet daarom onmiddellijk worden gestopt bij patiënten die angio-oedeem ontwikkelen en valsartan/hydrochloorthiazide mag niet opnieuw worden toegediend (zie rubriek 4.8).

#### Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses 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 dosis van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Thiaziden 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 wijzen op een onderliggende hyperparathyroïdie. Thiaziden moeten worden gestopt voordat parathyroïdfunctietesten worden uitgevoerd.

#### Fotosensibiliteit

Er zijn fotosensibiliteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensibiliteitsreacties 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 angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's). Tenzij voortzetting van de behandeling met een AIIRA 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. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt en moet zo 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-receptorantagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

### Choroïdale effusie, acute myopie en acuut gesloten-hoek glaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en een acuut gesloten-hoek glaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute vermindering van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut gesloten-hoek glaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies.

De primaire behandeling is het hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stopzetten. Als de oogdruk niet onder controle komt, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een acuut gesloten-hoek glaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door 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 EG 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.

### Hulpstoffen

#### ***Lactose***

Patiënten met zeldzame erfelijke ziekten van galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen (zie rubriek 6.1).

#### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **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 lithium met ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, zijn een reversibele verhoging van de lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Aangezien thiaziden de renale klaring van lithium verlagen, zal het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk nog verder toenemen met valsartan/hydrochloorthiazide. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt zorgvuldige controle van de lithiumconcentratie in het serum aanbevolen.

##### *Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist*

##### *Andere antihypertensiva*

Valsartan/hydrochloorthiazide 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-steroïdale 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 valsartan/hydrochloorthiazide 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 hydratatie van de patiënt.

#### Interacties die verband houden met valsartan

##### *Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met angiotensine II-receptorantagonisten, ACE-remmers of aliskiren*

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

##### *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 controleren als het gebruik van een geneesmiddel dat de kaliumspiegel beïnvloedt in combinatie met valsartan noodzakelijk wordt geacht.

##### *Transporters*

In vitro gegevens duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische opnametransporter

OATP1B1/OATP1B3 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. Gelijktijdige toediening van remmers van de opnametransporter (bv. rifampine, ciclosporine) of effluxtransporter (bv. ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij het opstarten of beëindigen van gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

#### *Geen interactie*

Bij onderzoek naar interacties van valsartan met andere geneesmiddelen zijn geen klinisch 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 hydrochloorthiazidecomponent van valsartan/hydrochloorthiazide (zie interacties die verband houden met hydrochloorthiazide).

#### Interacties die verband houden met hydrochloorthiazide

##### *Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist*

##### *Geneesmiddelen die een invloed hebben op het serumkaliumgehalte*

Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroiden, laxantia, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuur en derivaten.

Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie valsartan/ hydrochloorthiazide 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 het gecombineerd wordt met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen teweegbrengen, in het bijzonder met klasse Ia en klasse III antiaritmica en sommige antipsychotica.

##### *Geneesmiddelen die de serumnatriumspiegel beïnvloeden*

Het hyponatriëmische effect van diuretica kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. 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 thiazidediuretica met calciumzouten kan hypercalciëmie veroorzaken bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor hypercalciëmie (bijvoorbeeld hyperparathyreoïdie, kanker of door vitamine D gemedieerde aandoeningen) door tubulaire reabsorptie van calcium te verhogen.

##### *Antidiabetica (orale middelen en insuline)*

Thiaziden kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Mogelijk moet de dosis van het antidiabeticum worden aangepast.

Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt wegens 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 (probenecide, sulfinpyrazon en*

allopurinol)

Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis van probenecide 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 thiazidetype (bv. atropine, biperideen) kan door anticholinergica verhoogd worden, blijkbaar door een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd is het te verwachten dat prokinetica zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica kunnen verminderen.

*Amantadine*

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

*Ionenuitwisselingsharsen*

Absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou kunnen leiden tot 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 echter kunnen verminderen.

*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 jichtachtige 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 sympathische 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 dehydratie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge dosissen van het jodiumproduct. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

*Valsartan*

Angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (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 geneesmiddelenklasse vergelijkbare risico's bestaan. Tenzij voortzetting van de behandeling met een AIIRA van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een andere anti-hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat gebruik tijdens de zwangerschap veilig is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt en moet zo nodig met een andere behandeling worden gestart.

Van blootstelling aan behandeling met een AIIRA 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 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 dieronderzoek uitgevoerd. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester 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 borstvoeding. Hydrochloorthiazide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Daarom wordt het gebruik van valsartan/hydrochloorthiazide tijdens de borstvoeding niet aanbevolen.

De voorkeur gaat uit naar andere behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding beter is vastgesteld, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of premature baby.

#### **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 besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan voorkomen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen die tijdens klinische studies en laboratoriumonderzoeken zijn gemeld en die vaker voorkomen bij valsartan in combinatie met hydrochloorthiazide dan bij placebo, en afzonderlijke postmarketing meldingen worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse weergegeven. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze bij elk afzonderlijk toegediend bestanddeel optreden, maar die niet in klinische studies zijn waargenomen, kunnen tijdens 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 ( $\geq 1/10$ ); 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 iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Frequentie van de bijwerkingen met valsartan/hydrochloorthiazide

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Soms Dehydratatie

**Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer zelden Duizeligheid

Soms Paresthesie

Niet bekend Syncope

**Oogaandoeningen**

Soms Wazig zien

Niet bekend Choroidale effusie

**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 bloedureumstikstof, neutropenie

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Bijwerkingen die eerder gemeld zijn met één van de afzonderlijke bestanddelen kunnen ook bij valsartan/hydrochloorthiazide mogelijke bijwerkingen zijn, zelfs als deze niet zijn waargenomen in klinische studies of tijdens de postmarketing periode.

Tabel 2. Frequentie van de bijwerkingen met valsartan

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Niet bekend Daling van hemoglobine, daling van hematocriet, trombocytopenie

**Immuunsysteemaandoeningen**

Niet bekend Andere overgevoelighedsreacties/allergische reacties, waaronder serumziekte

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Niet bekend Verhoogd serumkalium, hyponatriëmie

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Soms Vertigo

**Bloedvataandoeningen**

Niet bekend Vasculitis

**Maagdarmsstelselaandoeningen**

Soms Buikpijn

**Lever- en galaandoeningen**

Niet bekend Verhoogde leverfunctietestwaarden

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

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

**Nier- en urinewegaandoeningen**

Niet bekend Nierfalen

Tabel 3. Frequentie van de bijwerkingen met hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt al jarenlang op grote schaal voorgeschreven, vaak in hogere dosissen dan de dosissen die met valsartan/hydrochloorthiazide worden toegediend. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die monotherapie met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kregen:

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

Niet bekend Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zelden Trombocytopenie, soms met purpura

Zeer zelden Agranulocytose, leukopenie, hemolytische anemie, beenmergfalen

Niet bekend Aplastische anemie

**Immuunsysteemaandoeningen**

Zeer zelden Overgevoelighedsreacties

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

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

Vaak Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie, hyperurikemie

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

Zeer zelden Hypochloremische alkalose

**Psychische stoornissen**

Zelden Depressie, slaapstoornissen

**Zenuwstelselaandoeningen**

Zelden Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie

**Oogaandoeningen**

Zelden Gezichtsstoornis

Niet bekend Acuut gesloten-hoek glaucoom

**Hartaandoeningen**

Zelden Hartritmestoornissen

### **Bloedvataandoeningen**

Vaak Orthostatische hypotensie

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zeer zelden Ademhalingsstoornissen, inclusief pneumonitis en longoedeem, 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak Verlies van eetlust, lichte nausea en braken

Zelden Constipatie, maagdarmklachten, diarree

Zeer zelden Pancreatitis

### **Lever- en galaandoeningen**

Zelden Intrahepatische cholestase of geelzucht

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Niet bekend Nierdisfunctie, acuut nierfalen

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak Urticaria en andere vormen van huiduitslag

Zelden Fotosensibiliteit

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 Spierspasmie

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Vaak Impotentie

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie  
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Overdosering met valsartan kan resulteren in uitgesproken hypotensie, wat tot verminderd bewustzijn, circulatoire collaps en/of shock kan leiden. Bovendien kunnen de volgende tekenen en symptomen optreden als gevolg van een overdosering van de hydrochloorthiazidecomponent: nausea, 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.

Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst en moet snel zout- en volumesuppletie worden toegediend.

Wegens 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: C09DA03.

### Valsartan/hydrochloorthiazide

#### *Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  mmHg) met 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (64%) dan met placebo (29%) en hydrochloorthiazide (41%).

#### *Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

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 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/7,5 mmHg) ten opzichte van 25 mg hydrochloorthiazide (5,6/2,1 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (bloeddruk < 140/90 mmHg of een daling van de systolische bloeddruk met  $\geq 20$  mmHg of een daling van de diastolische bloeddruk met  $\geq 10$  mmHg) met 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (50%) dan met 25 mg hydrochloorthiazide (25%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 160 mg valsartan, werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met zowel de combinatie van 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (14,6/11,9 mmHg) als de combinatie van 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/10,4 mmHg) ten opzichte van 160 mg valsartan (8,7/8,8 mmHg). Het verschil in bloeddrukdaling tussen de 160/25 mg en 160/12,5 mg dosissen was ook statistisch significant. Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met  $\geq 10$  mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (68%) en 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (62%) dan met 160 mg valsartan (49%).

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 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (17,8/13,5 mmHg) en 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (22,5/15,3 mmHg) ten opzichte van placebo (1,9/4,1 mmHg) en de respectievelijke monotherapieën, nl. 12,5 mg hydrochloorthiazide (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydrochloorthiazide (12,7/9,3 mmHg) en 160 mg valsartan (12,1/9,4 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met  $\geq 10$  mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (81%) en 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (76%) dan met placebo (29%) en de respectievelijke monotherapieën, nl. 12,5 mg hydrochloorthiazide (41%), 25 mg hydrochloorthiazide (54%) en 160 mg valsartan (59%).

#### *Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

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 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/7,5 mmHg) ten opzichte van 25 mg hydrochloorthiazide (5,6/2,1 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (bloeddruk < 140/90 mmHg of een daling van de systolische bloeddruk met  $\geq 20$  mmHg of een daling van de diastolische bloeddruk met  $\geq 10$  mmHg) met 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (50%) dan met 25 mg hydrochloorthiazide (25%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 160 mg valsartan, werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met zowel de combinatie van 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (14,6/11,9 mmHg) als de combinatie van 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/10,4 mmHg) ten opzichte van 160 mg valsartan (8,7/8,8 mmHg). Het verschil in bloeddrukdaling tussen de 160/25 mg en 160/12,5 mg dosissen was ook statistisch significant. Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met  $\geq 10$  mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (68%) en 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (62%) dan met 160 mg valsartan (49%).

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 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (17,8/13,5 mmHg) en 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (22,5/15,3 mmHg) ten opzichte van placebo (1,9/4,1 mmHg) en de respectievelijke monotherapieën, nl. 12,5 mg hydrochloorthiazide (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydrochloorthiazide (12,7/9,3 mmHg) en 160 mg valsartan (12,1/9,4 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met  $\geq 10$  mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (81%) en 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (76%) dan met placebo (29%) en de respectievelijke monotherapieën, nl. 12,5 mg hydrochloorthiazide (41%), 25 mg hydrochloorthiazide (54%) en 160 mg valsartan (59%).

Dosisafhankelijke dalingen van het serumkalium traden op in gecontroleerde klinische studies met valsartan plus 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 studies met valsartan/hydrochloorthiazide werd het kaliumverlagend effect van hydrochloorthiazide afgezwakt 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 langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

### Valsartan

Valsartan is een oraal actieve en specifieke angiotensine-II-receptorantagonist (Ang-II-receptorantagonist). Het werkt selectief op het AT<sub>1</sub>-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De toegenomen plasmaconcentratie van angiotensine II als gevolg van AT<sub>1</sub>-receptorblokkade met valsartan kan de niet-geblokkeerde AT<sub>2</sub>-receptor stimuleren, wat het effect van de AT<sub>1</sub>-receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking aan de AT<sub>1</sub>-receptor en heeft een veel hogere affiniteit voor de AT<sub>1</sub>-receptor (ongeveer 20.000 maal) dan voor de AT<sub>2</sub>-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 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 met een ACE-remmer werd vergeleken, was de incidentie van een droge hoest significant lager ( $P < 0,05$ ) bij patiënten die met valsartan werden behandeld in vergelijking met diegenen 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 diegenen die een thiazidediureticum kregen toegediend hoest, ten opzichte van 68,5% van diegenen die met een ACE-remmer werden behandeld ( $P < 0,05$ ).

Toediening van valsartan aan hypertensieve patiënten 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 tot 6 uur bereikt. Het bloeddrukverlagende effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukdaling bij iedere dosis doorgaans binnen 2 tot 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 klinische ongewenste voorvallen.

Bij hypertensieve patiënten met type-2-diabetes en microalbuminurie is aangetoond dat valsartan de urinaire excretie 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 microalbuminurie (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 van bloeddrukdaling in beide groepen. In de DROP-studie (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 dosissen valsartan (eenmaal daags 160, 320 en 640 mg) en gedurende 30 weken behandeld. Het doel van de studie 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 160 mg valsartan (95% BI: 22 tot 47%), en met 44% bij gebruik van 320 mg valsartan (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.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.



### Hydrochloorthiazide

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Er 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 verloopt via remming van de Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-symporter, mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl<sup>-</sup>-plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de excretie van natrium en chloride tot een ongeveer gelijk niveau, en indirect door deze diuretische werking waarbij het plasmavolume wordt verlaagd, met dientengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

De renine-aldosteron verbinding wordt gemedieerd door angiotensine II, zodat bij gelijktijdige toediening van valsartan het serumkalium minder uitgesproken daalt dan is waargenomen bij 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 (≥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 (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## **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 studies 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 bedraagt 23%. Voedsel vermindert de blootstelling aan valsartan met ongeveer 40% (gemeten via de AUC) en de piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) met ongeveer 50%, hoewel de valsartan-plasmaconcentratie vanaf ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering 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 slechts 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.

### *Eliminatie*

De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ( $t_{1/2\alpha} < 1$  uur en  $t_{1/2\beta}$  ongeveer 9 uur). Valsartan wordt voornamelijk als ongewijzigd geneesmiddel in de faeces (ongeveer 83% van de dosis) en in de 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 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 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 erythrocyten dan in plasma.

#### *Eliminatie*

Hydrochloorthiazide wordt voornamelijk in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een halfwaardetijd van gemiddeld 6 tot 15 uur in de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de accumulatie is minimaal bij eenmaal dagse 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 valsartan/hydrochloorthiazide 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 bij patiënten die dialyse ondergaan, zijn er geen gegevens beschikbaar voor valsartan/hydrochloorthiazide. 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 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).

#### *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 studies die tot zes maanden duurden. Geen van de resultaten hebben ertoe geleid het gebruik van therapeutische dosissen bij de mens uit te sluiten.

De veranderingen die met de combinatie optraden in chronische toxiciteitsstudies, kunnen hoogstwaarschijnlijk 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 dosissen 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/m<sup>2</sup>. Deze dosissen 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/m<sup>2</sup>. (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 dosissen 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 dosissen bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 3,0- en 12-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m<sup>2</sup>. Deze dosissen 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/m<sup>2</sup>. (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 dosissen 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/m<sup>2</sup>. Deze dosissen bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 18- en 73-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m<sup>2</sup>. (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 dosissen valsartan (blokkade van angiotensine-II-geïnduceerde remming van renineafgifte, met stimulatie van de renineproducerende cellen), wat ook plaatsvindt bij ACE-remmers. Deze bevindingen blijken geen relevantie te hebben bij het gebruik van therapeutische dosissen 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 testen zijn apart uitgevoerd met valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van mutageniciteit, chromosomale breuken of carcinogeniciteit.

Bij ratten leidden matернаal toxische dosissen (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van de 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 dosissen bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/ m<sup>2</sup>. (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

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Cellulose in poedervorm

Hypromellose

Natriumcroscarmellose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Macrogol 8000

Talk

*Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg*

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

*Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

*Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Co-Valsartan EG 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE372373

Co-Valsartan EG 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE372382

Co-Valsartan EG 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten: BE372407

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2010

Datum van laatste verlenging: 11 december 2015

### **10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2022 / 11/2021