

Datum: 03.10.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120926-25184-A-PHV
Ihr Zeichen:

**Betreff: Valsartan- und Hydrochlorothiazid - hältige Arzneispezialitäten –
Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD –
PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: SE/H/PSUR/0013/002) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Valsartan- und Hydrochlorothiazid- hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

[...]

- Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Änderungen der Serumelektrolyte

Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.



Hydrochlorothiazid

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle der Serum-Kalium-Spiegel wird empfohlen.

Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Calcium wird durch Thiazid-Diuretika vermindert; dies kann zu Hypercalcämie führen. Wie bei allen Patienten, die eine Diuretikatherapie erhalten, wird in angemessenen Abständen eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte empfohlen.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten, die Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhalten, soll auf klinische Anzeichen von Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt geachtet werden.

Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z. B. bei hochdosierter Gabe eines Diuretikums) kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit <Produkt> eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit <Produkt> auszugleichen.

Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder anderen Zuständen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens), wurde die Behandlung mit ACE-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit <Produkt> bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz vor.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter <Produkt> infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. <Produkt> soll bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

<Produkt> soll bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serum-Kreatinin-Werte bei diesen Patienten erhöhen können.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollen nicht mit <Produkt> behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht aktiviert ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie

Wie bei allen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie (HOKM) besondere Vorsicht angebracht.

Nierenfunktionsstörungen

Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 30 ml/min ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verabreichung von <Produkt> an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel im Serum empfohlen.

Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von <Produkt> bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.





Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase soll <Produkt> mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Systemischer Lupus erythematodes

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematodes verschlechtern oder auslösen.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein. Thiazide können die Calciumausscheidung über den Harn reduzieren und so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken, ohne dass eine Erkrankung des Calciummetabolismus vorliegt. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollen vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Lichtempfindlichkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

Schwangerschaft

Eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) soll nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten. Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

Lithium

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da keine Therapieerfahrungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen.





Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit

Anderen Antihypertensiva

<Produkt> kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten).

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um deren Anwendung auszuschließen.

Nicht steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs), einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag) und nicht selektiven NSAIDs

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollen ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wechselwirkungen mit Valsartan

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können

Wenn ein die Kaliumspiegel beeinflussendes Arzneimittel in kombinierter Anwendung mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Plasma-Kaliumspiegels empfohlen.

Keine Wechselwirkungen

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden keine klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden mit Valsartan angewendeten Substanzen gefunden: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indomethacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid. Digoxin und Indomethacin können mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von <Produkt> in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit

Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylate)

Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Valsartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serumkalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös (i.v.)).

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie soll Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsades de Pointes auslösen können.





Digitalis-Glykoside

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels kommen.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, soll Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

Beta-Blocker und Diazoxid

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

Anticholinergika können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

Amantadin

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

Colestyramin und Colestipolharze

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

Zytotoxische Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

Ciclosporin

Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.

Alkohol, Anästhetika und Sedativa

Es kann eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie auftreten.





Methyldopa

Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

Carbamazepin

Patienten, die Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sind auf die Möglichkeit einer Hyponatriämie hinzuweisen und sollen entsprechend überwacht werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

[...]

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Schwangerschaft

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Datenlage hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters ist nicht schlüssig. Eine geringfügige Zunahme des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko durch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden. Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen eine toxische Wirkung auf den Fetus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt (siehe auch Abschnitt 5.3). Sollte ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester eine Exposition gegenüber AIIRAs erfolgt sein, so wird eine Ultraschalluntersuchung zur Überprüfung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollen engmaschig auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt wenig Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimesters. Studien an Tieren sind unzureichend. Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters den Blutfluss zwischen Fötus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen.





Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid geht in die menschliche Milch über. Deshalb wird die Anwendung von <Produkt> während der Stillzeit nicht empfohlen. Es sind alternative Behandlungen mit einem hinreichend bekannten Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen eines Neu- oder Frühgeborenen.

[...]

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

[...]

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von <Produkt> auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen soll berücksichtigt werden, dass in einigen Fällen Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

[...]

4.8 Nebenwirkungen

[...]

Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien und Laborbefunde, die unter Valsartan plus Hydrochlorothiazid häufiger als unter Plazebo auftraten, sowie Einzelfallberichte nach Markteinführung sind nachfolgend nach Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Unerwünschte Wirkungen, von denen bekannt ist, dass sie mit den Einzelsubstanzen auftreten können, aber in klinischen Studien nicht aufgetreten sind, können auch während der Behandlung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Valsartan/ Hydrochlorothiazid	Valsartan*	Hydrochlorothiazid*
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
<i>Selten</i>			Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
<i>Sehr selten</i>			Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression
<i>Nicht bekannt</i>		Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Thrombozytopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			
<i>Sehr selten</i>			Überempfindlichkeitsreaktionen
<i>Nicht bekannt</i>		Andere Überempfindlichkeits- bzw. allergische Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit	





	Valsartan/ Hydrochlorothiazid	Valsartan*	Hydrochlorothiazid*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
<i>Gelegentlich</i>	Dehydration		
<i>Nicht bekannt</i>		Anstieg des Serumkaliumspiegels, Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen			
<i>Selten</i>			Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems			
<i>Gelegentlich</i>	Parästhesie		
<i>Selten</i>			Kopfschmerzen
<i>Sehr selten</i>	Schwindel		
<i>Nicht bekannt</i>	Synkope		
Augenerkrankungen			
<i>Gelegentlich</i>	Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
<i>Gelegentlich</i>	Tinnitus	Vertigo	
Herzkrankungen			
<i>Selten</i>			Herzrhythmusstörungen
Gefäßkrankungen			
<i>Häufig</i>			Orthostatische Hypotonie
<i>Gelegentlich</i>	Hypotonie		
<i>Nicht bekannt</i>		Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
<i>Gelegentlich</i>	Husten		
<i>Sehr selten</i>			Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme
<i>Nicht bekannt</i>	Nicht kardiale Lungenödeme		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
<i>Häufig</i>			Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen
<i>Gelegentlich</i>		Abdominale Schmerzen	
<i>Selten</i>			Verstopfung, gastrointestinale Beschwerden
<i>Sehr selten</i>	Diarrhö		Pankreatitis





Leber- und Gallenerkrankungen			
<i>Selten</i>			Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht
<i>Nicht bekannt</i>		Erhöhung der Leberfunktionswerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
<i>Häufig</i>			Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag
<i>Selten</i>			Photosensibilisierung
<i>Sehr selten</i>			Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematoses, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses
<i>Nicht bekannt</i>		Angioödem, Hautausschlag, Pruritus	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
<i>Gelegentlich</i>	Myalgie		
<i>Sehr selten</i>	Arthralgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
<i>Nicht bekannt</i>	Nierenfunktionsstörungen	Nierenversagen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
<i>Häufig</i>			Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
<i>Gelegentlich</i>	Ermüdungserscheinungen		
Untersuchungen			
<i>Nicht bekannt</i>	Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blut-harnstoff-Stickstoffs, Neutropenie		



* Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen

Unerwünschte Ereignisse, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von <Produkt> sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Hydrochlorothiazid

Die oben angeführten unerwünschten Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten.

[...]

4.9 Überdosierung

[...]

Symptome

Eine Überdosierung mit Valsartan kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie verursachen, die unter Umständen zu Bewusstseinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/oder -schock führen kann. Darüber hinaus können die folgenden Anzeichen und Symptome aufgrund einer Überdosierung mit der Hydrochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Somnolenz, Volumenmangel und Elektrolytstörungen, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen verbunden sind.

Behandlung

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen soll. Bei Hypotonie soll der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden.

Valsartan kann aufgrund seiner starken Plasmabindung nicht durch Hämodialyse eliminiert werden, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse entfernt werden kann.

[...]

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.