

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Valsartan/HCT AL 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan/HCT AL 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan/HCT AL 160 mg/25 mg Filmtabletten
 Valsartan/HCT AL 320 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan/HCT AL 320 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Valsartan/HCT AL 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 28,67 mg Lactose-Monohydrat.

Valsartan/HCT AL 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 66,42 mg Lactose-Monohydrat.

Valsartan/HCT AL 160 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 57,35 mg Lactose-Monohydrat.

Valsartan/HCT AL 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 320 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 132,83 mg Lactose-Monohydrat.

Valsartan/HCT AL 320 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 132,83 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Valsartan/HCT AL 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Rosa, oblonge, bikonvexe Filmtablette.

Valsartan/HCT AL 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Braune, oblonge, bikonvexe Filmtablette.

Valsartan/HCT AL 160 mg/25 mg Filmtabletten

Orange, oblonge, bikonvexe Filmtablette.

Valsartan/HCT AL 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

Rosa, oblonge, bikonvexe Filmtablette.

Valsartan/HCT AL 320 mg/25 mg Filmtabletten

Gelbe, oblonge, bikonvexe Filmtablette.

Die Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination Valsartan/HCT AL ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette Valsartan/HCT AL pro Tag. Eine DosisEinstellung mit den Einzelsubstanzen wird empfohlen. In jedem Fall sollte eine Titration zur nächsthöheren Dosis mit den Einzelsubstanzen erfolgen, um das Risiko einer Hypotonie bzw. von anderen Nebenwirkungen zu verringern.

Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten, deren Blutdruck unter einer Valsartan- oder Hydrochlorothiazidmonotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf diese fixe Kombination in Erwägung gezogen werden, sofern die Empfehlung zur Dosiserhöhung mit den Einzelsubstanzen befolgt wird.

Die klinische Wirkung von Valsartan/HCT sollte nach Behandlungsbeginn überprüft werden. Falls der Blutdruck nicht kontrolliert ist, kann die Dosis durch Erhöhung einer der beiden Komponenten bis zu einer maximalen Dosis von Valsartan/HCT AL 320 mg/25 mg erhöht werden.

Eine antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Bei den meisten Patienten werden maximale Effekte innerhalb von 4 Wochen erreicht. Bei einigen Patienten kann jedoch eine Behandlung von 4–8 Wochen erforderlich sein. Dies sollte während der DosisEinstellung in Betracht gezogen werden.

Zusätzlich für Valsartan/HCT AL 320 mg/25 mg

Wenn nach 8 Wochen Behandlung kein relevanter zusätzlicher Effekt mit Valsartan/HCT AL 320 mg/25 mg beobachtet wurde, sollte eine Therapie mit einem zusätzlichen oder einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Art der Anwendung

Valsartan/HCT AL kann mit oder ohne eine Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Valsartan/HCT AL bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstö-

rungen (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Diabetes mellitus

Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan pro Tag nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Hydrochlorothiazid-Dosis erforderlich. Wegen des Valsartananteils ist Valsartan/HCT AL bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder biliärer Zirrhose und Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Valsartan/HCT AL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, 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 Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose und Cholestase,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie,
- therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/HCT AL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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 hypochlorämischen 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 Hyperkalzämie führen.

Wie bei allen Patienten, die eine Diuretika-therapie 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, sollte auf klinische Anzeichen von Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt geachtet werden.

Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z.B. bei hoch dosierter Gabe eines Diuretikums) kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit Valsartan/HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan/HCT 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 und/oder Tod. Die Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Valsartan/HCT bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Valsartan/HCT infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Valsartan/HCT sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Valsartan/HCT sollte 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 sollten nicht mit Valsartan/HCT 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 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 Anwendung von Valsartan/HCT an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel im Serum empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsartan/HCT AL bei Patienten vor, die sich vor Kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte Valsartan/HCT mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Thiazide sollten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder progredient verlaufender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein hepatisches Koma auslösen können.

Historie von Angioödemem

Angioödemem, inklusive Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege hervorrufen, und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge wurde bei Patienten berichtet, die mit Valsartan behandelt wurden; bei einigen dieser Patienten traten Angioödemem schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. Valsartan/HCT sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödemem entwickeln, und Valsartan/HCT sollte dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 Calcium-Ausscheidung über den Harn reduzieren und so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serum-Calciums bewirken, ohne dass eine Erkrankung des Calcium-Metabolismus vorliegt. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden

Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten 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 Behandlung mit Valsartan sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeigneterem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Valsartan ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Valsartan unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (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.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion in Zusammenhang gebracht, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führt. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder von Augenschmerzen. Sie treten in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen.

Die primäre Behandlung besteht darin, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms zählen u.a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkalzämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezep-

tor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Die Anwendung von Valsartan/HCT AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Valsartan/HCT AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valsartan/HCT AL nicht einnehmen.

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 Lithium mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da durch Thiazide die renale Clearance von Lithium reduziert wird, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Valsartan/

HCT vermutlich weiter erhöht sein. 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

Valsartan/HCT kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z.B. Guanethidin, Methyl dopa, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, AIIIRAs [Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten]), Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und DRIIs [Direkte-Renin-Inhibitoren]).

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist jedoch ungewiss und nicht so ausgeprägt, um die Anwendung von Sympathomimetika auszuschließen.

Nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAID), einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektiven NSAID

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAID die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/HCT 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 sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wechselwirkungen mit Valsartan

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit AIIIRAs, ACE-Hemmern oder Aliskiren

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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.

Transporter

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2

ist. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unbekannt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (z.B. Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (z.B. Ritonavir) können die systemische Konzentration von Valsartan erhöhen. Wenden Sie entsprechende Vorsicht an, wenn Sie die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel einleiten oder beenden.

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, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid. Digoxin und Indometacin können mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Valsartan/HCT in Wechselwirkung treten (siehe: Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid).

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit:

Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel im Serum beeinflussen

Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Anwendung von kaliuretischen Diuretika, Kortikosteroiden, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylaten verstärkt werden.

Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsade de pointes auslösen können, insbesondere Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika sowie einige Antipsychotika.

Arzneimitteln, die den Natriumspiegel im Serum beeinflussen

Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika usw. verstärkt werden. Bei Langzeit-Anwendung dieser Arzneimittel wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen.

Digitalis-Glykosiden

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).

Calcium-Salzen und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calcium-Salzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika mit Calciumsalzen kann bei Patienten, die zu einer Hyperkalzämie neigen (z.B. bei Hy-

perparathyreoidismus, maligner Erkrankung oder durch Vitamin D vermittelten Erkrankungen), durch die Erhöhung der tubulären Rückresorption von Calcium, zu einer Hyperkalzämie führen.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

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

Beta-Blockern 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.

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

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serumharnsäure-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 und anderen Arzneimitteln, die die Magenmotilität beeinflussen

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird erwartet, dass prokinetische Arzneimittel wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern können.

Amantadin

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

Ionenaustauscherharzen

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin und Colestipol verringert. Dies könnte zu Wirkungsverlusten von Thiazid-Diuretika durch subtherapeutische Dosierung führen. Eine Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauschern mit zeitlichem Abstand, bei der Hydrochlorothiazid mindestens 4 h vor oder 4 bis 6 h nach der Anwendung von Ionenaustauschern verabreicht wird, würde das Risiko dieser Wechselwirkungen jedoch potenziell minimieren.

Zytotoxischen Substanzen

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

Nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin)

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien, beispielsweise 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, Barbituraten oder Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika und Substanzen, die zusätzlich eine blutdrucksenkende Wirkung haben (z.B. durch Verringerung der Aktivität des sympathischen zentralen Nervensystems oder der direkten vasodilatatorischen Aktivität), kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

Methyldopa

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

Jodhaltigen Kontrastmitteln

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 Valsartan wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Valsartan im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Valsartan vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Valsartan-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIFRA unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Valsartan während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit Valsartan ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersu-

chungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Valsartan eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Valsartan

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsartan in der Stillzeit vorliegen, wird Valsartan/HCT AL nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über. Die Anwendung von Valsartan/HCT AL während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Laborbefunde, die unter Valsartan plus Hydrochlorothiazid häufiger als unter Placebo auftraten, sowie Einzelfallberichte nach Markteinführung sind nachfolgend nach Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Nebenwirkungen, 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 Nebenwirkungen 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.

Häufigkeit von Nebenwirkungen unter der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Dehydration.

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Parästhesie.
Sehr selten: Schwindel.
Nicht bekannt: Synkope.

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Verschwommenes Sehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Husten.
Nicht bekannt: Nicht kardiale Lungenödeme.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr selten: Diarrhö.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Gelegentlich: Myalgie.
Sehr selten: Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Ermüdungserscheinungen.

Untersuchungen
Nicht bekannt: Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs, Neutropenie.

Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von der Kombination Valsartan/HCT sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Andere Überempfindlichkeits- bzw. allergische Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Anstieg des Serum-Kaliumspiegels, Hyponatriämie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Vertigo.

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Vaskulitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Abdominale Schmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: Erhöhung der Leberfunktionswerte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: Angioödem, bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenversagen.

Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als der in Valsartan/HCT AL verordnet. Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten:

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura.
Sehr selten: Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksinsuffizienz.
Nicht bekannt: Aplastische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosierungen).
Häufig: Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie.
Selten: Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glukosurie und eine sich verschlechternde diabetische Stoffwechsellaage.
Sehr selten: Hypochlorämische Alkalose.

Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Depression, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems
Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien.

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen.
Nicht bekannt: Akutes Engwinkelglaukom.

Herzkrankungen
Selten: Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen
Häufig: Orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen.
Selten: Verstopfung, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhö.
Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag.
Selten: Photosensibilisierung.
Sehr selten: Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematoses, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses.
Nicht bekannt: Erythema multiforme.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Nicht bekannt: Pyrexie, Asthenie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Nicht bekannt: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: Impotenz.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

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 sollte.

Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch gegeben werden.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika
ATC-Code: C09DA03

Valsartan/Hydrochlorothiazid

Valsartan/HCT 80 mg/12,5 mg

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) im Vergleich zu 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) bzw. 25 mg (6,8/5,7 mmHg) Hydrochlorothiazid beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Reduktion ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60%) signifikant höher als unter 12,5 mg (25%) bzw. 25 mg (27%) Hydrochlorothiazid.

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 80 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) im Vergleich zu 80 mg (3,9/5,1 mmHg) bzw. 160 mg Valsartan (6,5/6,2 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Reduktion ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51%) signifikant höher als unter 80 mg (36%) bzw. 160 mg (37%) Valsartan.

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosis-kombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) im Vergleich zu Plazebo (1,9/4,1 mmHg) und zu 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mmHg) bzw. 80 mg Valsartan

(8,8/8,6 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64%) signifikant höher als unter Plazebo (29%) und Hydrochlorothiazid (41%).

Valsartan/HCT 160 mg/12,5 mg

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) im Vergleich zu 25 mg Hydrochlorothiazid (5,6/2,1 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (Blutdruck <140/90 mmHg oder Reduktion des systolischen Blutdrucks um ≥ 20 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) signifikant höher als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit beiden Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 160/25 mg und 160/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) und 160/12,5 mg (62%) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49%).

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosis-kombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Plazebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) bzw. 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Plazebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).

Valsartan/HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit

12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) im Vergleich zu 25 mg Hydrochlorothiazid (5,6/2,1 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (Blutdruck <140/90 mmHg oder Reduktion des systolischen Blutdrucks um ≥ 20 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) signifikant höher als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit beiden Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 160/25 mg und 160/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) und 160/12,5 mg (62%) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49%).

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosis-kombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Plazebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) bzw. 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Plazebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).

Valsartan/HCT 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 320 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) wie auch mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) im Vergleich zu 320 mg Valsartan (6,1/5,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blut-

drucksenkung zwischen den Dosierungen 320/25 mg und 320/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (75%) und 320/12,5 mg (69%) signifikant höher als unter 320 mg Valsartan (53%).

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosis-kombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) und 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) im Vergleich zu Placebo (7,0/5,9 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg) und 25 mg (14,5/10,8 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 320 mg Valsartan (13,7/11,3 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (85%) bzw. 320/12,5 mg (83%) signifikant höher als unter Placebo (45%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (60%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (66%) und 320 mg Valsartan (69%).

Valsartan/HCT 320 mg/25 mg Filmtabletten

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 320 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit beiden Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) im Vergleich zu 320 mg Valsartan (6,1/5,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 320/25 mg und 320/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (75%) und 320/12,5 mg (69%) signifikant höher als unter 320 mg Valsartan (53%).

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosis-kombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit ihren Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) und 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) im Vergleich zu Placebo (7,0/5,9 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg) und 25 mg (14,5/10,8 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 320 mg Valsartan (13,7/11,3 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochloro-

rothiazid 320/25 mg (85%) bzw. 320/12,5 mg (83%) signifikant höher als unter Placebo (45%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (60%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (66%) und 320 mg Valsartan (69%).

Allgemeine Hinweise

In kontrollierten Studien mit Valsartan plus Hydrochlorothiazid wurde dosisabhängig ein Absinken der Kaliumspiegel beobachtet. Erniedrigte Serum-Kaliumspiegel traten häufiger bei Patienten auf, die 25 mg Hydrochlorothiazid erhielten, als bei Patienten, die 12,5 mg Hydrochlorothiazid erhielten. In kontrollierten Studien mit Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid durch die kaliumsparende Wirkung von Valsartan ausgeglichen.

Positive Effekte von Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wurden bisher nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität reduziert.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT₁-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin-II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin-II infolge der AT₁-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT₂-Rezeptor, der die Wirkung des AT₁-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT₁-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT₁-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stärker als die für den AT₂-Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten mit Husten nicht zu rechnen. In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6% vs. 7,9%). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5%, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0% und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5% der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).

Die Gabe von Valsartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach

4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Bei wiederholter Gabe wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt während der Langzeittherapie erhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden. Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/1-mal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5–10 mg/1-mal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin <120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ($p < 0,001$), und zwar unter Valsartan um 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 bis –19,1) und um etwa 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen. Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 und 640 mg/1-mal täglich) und 30 Wochen lang behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36% (95% CI: 22 bis 47%) und um 44% unter Valsartan 320 mg (95% CI: 31 bis 54%) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wur-

de bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na⁺Cl⁻-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na⁺Cl⁻-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl⁻-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung ist durch Angiotensin-II vermittelt, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Valsartan der Kaliumverlust weniger ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Per-

sonen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Valsartan/Hydrochlorothiazid

Die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid wird bei gleichzeitiger Gabe mit Valsartan um ca. 30% reduziert. Die Kinetik von Valsartan wird bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid nicht nennenswert beeinflusst. Diese beobachtete Interaktion hat keinen Einfluss auf die gemeinsame Anwendung von Valsartan und Hydrochlorothiazid, weil in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die größer ist als jene der Einzelsubstanzen oder nach Placebo-Gabe.

Valsartan Resorption

Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma in 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 23%. Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Exposition gegenüber Valsartan (gemessen anhand der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve = AUC) um etwa 40% und die Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) um etwa 50% verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan, nüchtern oder mit einer Mahlzeit, vergleichbar. Die Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Verabreichung beträgt im *Steady State* etwa 17 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Valsartan im Gewebe nicht ausgiebig verteilt. Valsartan wird stark an Serumproteine (94–97%), vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation

Valsartan wird nicht in hohem Maße einer Biotransformation unterzogen, da sich nur etwa 20% der Dosis als Metaboliten wiederfinden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identi-

fiziert (weniger als 10% der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Ausscheidung

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik (t_{1/2α} <1 h und t_{1/2β} etwa 9 h). Valsartan wird primär biliär mit den Faeces (etwa 83% der Dosis) und über den Urin (etwa 13% der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30% der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{max} ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Resorption von Hydrochlorothiazid, sofern vorhanden, ist nur in geringem Maße klinisch signifikant. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Gabe 70%.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.

Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40–70%), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird vorwiegend in unveränderter Form ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird im Plasma mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal. Über 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Im Vergleich zu jüngeren war bei älteren Patienten eine etwas höhere systemische Verfügbarkeit von Valsartan zu beobachten, was sich jedoch als klinisch nicht relevant erwies. Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Nierenfunktionsstörungen

Bei der empfohlenen Dosierung von Valsartan/HCT ist bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 bis 70 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min) bzw. unter Dialyse liegen keine Erfahrungen mit Valsartan/Hydro-

chlorothiazid vor. Da Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.

Bei Nierenfunktionsstörungen sind die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen und AUC-Werte von Hydrochlorothiazid erhöht und die Urinausscheidungsrate ist reduziert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC beobachtet. Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörungen

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter (n = 6) bis mäßiger (n = 5) Leberfunktionsstörung war die Exposition gegenüber Valsartan im Vergleich zu gesunden Probanden ca. 2-fach erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zur Anwendung von Valsartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3). Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die potenzielle Toxizität der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde an Ratten und Krallenaffen in bis zu sechs Monate dauernden Studien nach oraler Applikation geprüft. Es ergaben sich keine Befunde, die eine Anwendung in therapeutischen Dosen beim Menschen ausschließen.

Die bei den Untersuchungen zur chronischen Toxizität durch die Kombination hervorgerufenen Veränderungen dürften vor allem durch die Valsartan-Komponente ausgelöst worden sein. Das toxikologische Zielorgan war die Niere, wobei Krallenaffen empfindlicher reagierten als Ratten. Die Kombination verursachte, vermutlich über Veränderungen der renalen Hämodynamik, Nierenschäden (Nephropathien mit tubulärer Basophilie, Erhöhungen des Plasmaharnstoffs, des Plasmakreatinins und des Serumkaliums, Zunahme des Urinvolumens und der Elektrolyte im Urin, bei Ratten ab 30 mg/kg/Tag Valsartan + 9 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid, bei Krallenaffen ab 10 + 3 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,3- bis 1,2-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Hohe Dosierungen der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid verursachten eine Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, bei Ratten ab 100 + 31 mg/kg/Tag; bei Krallen-

affen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 3,0- bis 12-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Bei Krallenaffen kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten Arteriolen in der Niere hervor (bei Ratten bei 600 + 188 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- und 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis. Die bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 18- bzw. 73-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Die oben erwähnten Effekte scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosierungen von Valsartan (Blockade der durch Angiotensin II induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der reninproduzierenden Zellen) hervorgerufen zu werden und treten auch bei ACE-Hemmern auf. Für die Anwendung therapeutischer Dosierungen von Valsartan beim Menschen scheinen diese Befunde keine Relevanz zu haben.

Die Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde nicht auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität getestet, da es keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen den beiden Substanzen gibt. Jedoch wurden Valsartan und Hydrochlorothiazid einzeln diesbezüglich untersucht. Hierbei gab es keine Hinweise auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg Valsartan/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m²-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus). Ähnliche Befunde wurden mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Ratten und Kaninchen beobachtet. In Studien zur embryofetalen Entwicklung (Segment II) mit Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten und Kaninchen wurden keine Hinweise auf Teratogenität gefunden. Es wurde jedoch eine toxische Wirkung auf den Fetus,

die mit einer maternal toxischen Wirkung einherging, beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Hypromellose, Croscarmellose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum.

Zusätzlich für Valsartan/HCT AL 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Zusätzlich für Valsartan/HCT AL 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Zusätzlich für Valsartan/HCT AL 160 mg/25 mg und Valsartan/HCT AL 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Zusätzlich für Valsartan/HCT AL 320 mg/25 mg Filmtabletten

Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackungen mit 98 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

76952.00.00
76953.00.00
76954.00.00
76955.00.00
76956.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. September 2011

Valsartan/HCT AL

ALIUD PHARMA®

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Januar 2016

10. Stand der Information

November 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin