

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Valsartan comp. AbZ 120 mg/12,5 mg  
 Filmtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 120 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrote, ovale Tablette mit Filmüberzug. Eine Seite der Tablette weist eine Bruchkerbe auf, mit der Prägung „V“ auf der linken Seite und „H“ auf der rechten Seite der Kerbe. Die andere Seite der Tablette ist ebenfalls mit einer Bruchkerbe versehen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck unter einer Valsartan- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Valsartan/Hydrochlorothiazid 120 mg/12,5 mg ist einmal täglich 1 Filmtablette. 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 Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden, sofern die Empfehlung zur Dosiserhöhung mit den Einzelsubstanzen eingehalten wird.

Das klinische Ansprechen auf Valsartan/Hydrochlorothiazid sollte nach Behandlungsbeginn überprüft werden. Falls der Blutdruck weiterhin nicht kontrolliert ist, kann die Dosis durch Erhöhung einer der beiden Komponenten bis zu einer maximalen Dosis von Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg gesteigert werden. Die antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Bei den meisten Patienten wird die maximale Wirkung innerhalb von 4 Wochen beobachtet. Bei einigen Patienten kann jedoch eine Behandlung von 4 bis 8 Wochen erforderlich sein. Dies sollte während der Dosiseinstellung berücksichtigt werden.

#### Art der Anwendung

Valsartan/Hydrochlorothiazid kann unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden und sollte mit Wasser eingenommen werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die gleichzeitige Gabe von Valsartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR  $< 30$  ml/min) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.1 und 5.2).

##### Diabetes mellitus

Die gleichzeitige Gabe von Valsartan und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.1).

##### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan pro Tag nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Anpassung der Hydrochlorothiazid-Dosis ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Aufgrund des Valsartan-Anteils ist Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder biliärer Zirrhose und Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Kinder und Jugendliche

Aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird die Anwendung von Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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.
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan comp. AbZ 120 mg/12,5 mg Filmtabletten mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Änderungen der Serumelektrolyte

##### Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), wird nicht empfohlen.

Der Kaliumspiegel muss entsprechend überwacht werden.

##### Hydrochlorothiazid

Während der Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen.

Die Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurde mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose in Verbindung gebracht. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Calcium wird durch Thiaziddiuretika vermindert; dies kann zu Hyperkalzämie führen.

Wie bei allen Patienten, die eine Diurethikatherapie erhalten, wird in angemessenen Abständen eine regelmäßige Untersuchung der Serumelektrolyte empfohlen.

#### Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten, die Thiaziddiuretika, 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/Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan/Hydrochlorothiazid auszugleichen.

#### Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder anderen Erkrankungen 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 Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Die Anwendung von Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz ist nicht hinreichend belegt.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Valsartan/Hydro-

chlorothiazid aufgrund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Valsartan/Hydrochlorothiazid darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### Nierenarterienstenose

Valsartan/Hydrochlorothiazid darf bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte bei diesen Patienten erhöhen können.

#### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus dürfen nicht mit Valsartan/Hydrochlorothiazid behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-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 geboten.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 30$  ml/min ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verabreichung von Valsartan/Hydrochlorothiazid an Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel im Serum empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von ARBs, einschließlich Valsartan, oder ACE-Hemmern und Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.1).

#### Nierentransplantation

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

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Anamnestisch bekannte Angioödem

Angioödem, einschließlich Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege und/oder ein Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge hervorrufen, wurde bei Patienten berichtet, die mit Valsartan behandelt wurden. Bei einigen dieser Patienten waren Angioödem schon vorher mit anderen Arzneimitteln, einschließlich ACE-Hemmern, aufgetreten. Bei Patienten, die Angioödem

entwickeln, ist Valsartan/Hydrochlorothiazid sofort abzusetzen und darf nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Systemischer Lupus erythematoses

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen.

#### Andere Stoffwechselstörungen

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glucosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden 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, leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken, ohne dass eine bekannte Störung des Calciumstoffwechsels 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 Thiaziddiuretika 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 (AIIAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in Fällen, in denen eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs für dringend notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf andere blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft belegt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIAs unverzüglich abgebrochen werden und gegebenenfalls mit einer anderen 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 und 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 Visus-

verschlechterung oder von Augenschmerzen. Sie treten in der Regel innerhalb von 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, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-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.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

#### Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

##### Lithium

Eine reversible Zunahme der Lithiumkonzentrationen im Serum 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 Lithiumkonzentration im Serum empfohlen.

#### Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

##### Andere Antihypertensiva

Valsartan/Hydrochlorothiazid kann die Wirkung anderer Substanzen mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärken (z. B. Guanethidin, Methyl dopa, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, ARBs, Beta-Blocker, Calciumkanalblocker und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs]).

**Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)**

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

**Nicht steroidale Antirheumatika (NSARs), einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektiver NSARs**

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSARs die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid abschwächen. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Valsartan/Hydrochlorothiazid und NSARs 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-Systems (RAS) mit ARBs, 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).

Die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARBs), einschließlich Valsartan, oder ACE-Hemmern und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

**Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen**
**Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die den Kaliumspiegel erhöhen können**

Wenn die Anwendung eines den Kaliumspiegel beeinflussenden Arzneimittels in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des Plasmakaliumspiegels.

**Transporter**

*In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Effluxtransporters MRP2 ist. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unbekannt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Aufnahmetransporters (z. B. Rifampicin, Ciclosporin) oder des Effluxtransporters (z. B. Ritonavir) können die systemische Exposition gegenüber Valsartan erhöhen. Bei der Einleitung oder Beendigung der gleichzeitigen Gabe sol-

cher Arzneimittel ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

**Keine Wechselwirkungen**

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden bei gleichzeitiger Anwendung der folgenden Substanzen keine klinisch bedeutsamen Interaktionen festgestellt: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid. Digoxin und Indometacin können mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Valsartan/Hydrochlorothiazid in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

**Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid**
**Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten**
**Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum beeinflussen**

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

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

**Arzneimittel, die Torsade de Pointes auslösen können**

Aufgrund 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-Antiarhythmika sowie einige Antipsychotika.

**Arzneimittel, 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 Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angeraten.

**Digitalisglykoside**

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

**Calciumsalze und Vitamin D**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Vitamin D oder Calciumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serumcalciumspiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika mit Calciumsalzen kann bei Patienten, die zu einer Hyperkalzämie neigen (z. B. Hyperparathyreoidismus, maligne Erkrankung oder durch Vitamin D vermittelte Erkrankungen), durch die Erhöhung der tubulären Rückresorption von Calcium zu einer Hyperkalzämie führen.

**Antidiabetika (oral angewendete Arzneimittel und Insulin)**

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

Aufgrund des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, ist Metformin mit Vorsicht anzuwenden.

**Beta-Blocker und Diazoxid**

Bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien. Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid verstärken.

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

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

**Anticholinergika und andere Arzneimittel, 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.

**Ionenaustauscherharze**

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

**Zytotoxische Substanzen**

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

**Nicht depolarisierende Skelettmuskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)**

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Skelettmuskelrelaxantien 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, Barbiturate 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 durch direkte vasodilatatorische Aktivität), kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

**Methyldopa**

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

**Jodhaltige Kontrastmittel**

Im Falle einer durch Diuretika ausgelösten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodhaltiger Präparate. Vor der Anwendung müssen die Patienten rehydriert werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft****Valsartan**

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIAs kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 (AIIAs) gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in Fällen, in denen eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf andere blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft belegt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIAs unverzüglich abgebrochen werden und gegebenenfalls mit einer anderen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIAs 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 Abschnitt 5.3).

Sollte ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester eine Exposition gegenüber AIIAs

erfolgt sein, so wird eine Ultraschalluntersuchung zur Überprüfung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter AIIAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Hydrochlorothiazid**

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimesters. Die tierexperimentellen Studien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und beim Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie hervorrufen.

**Stillzeit**

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb wird die Anwendung von Valsartan/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit nicht empfohlen. Es sind andere Therapien mit einem hinreichend belegten Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen eines Neu- oder Frühgeborenen.

**Fertilität**

Bei oralen Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag hat Valsartan keine negativen Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten. Diese Dosis entspricht dem 6-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (bei den Berechnungen wird von einer täglichen oralen Dosis von 320 mg und einem 60 kg schweren Patienten ausgegangen).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von 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**

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

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), 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.

**Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan/Hydrochlorothiazid****Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Gelegentlich: Dehydratation

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr selten: Schwindel  
Gelegentlich: Parästhesie  
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: Nierenfunktionsstörung

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Erschöpfung (Fatigue)

**Untersuchungen**

Nicht bekannt: Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs, Neutropenie

**Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen**

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

**Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan****Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Nicht bekannt: Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Thrombozytopenie

**Erkrankungen des Immunsystems**

Nicht bekannt: Überempfindlichkeits- bzw. allergische Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Nicht bekannt: Anstieg des Serumkaliumspiegels, Hyponatriämie

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Gelegentlich: Vertigo

**Gefäßerkrankungen**

Nicht bekannt: Vaskulitis

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich: Abdominalschmerzen

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Nicht bekannt: Erhöhte Leberwerte

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Nicht bekannt: Angioödem, Hautausschlag, Pruritus

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nicht bekannt: Niereninsuffizienz

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen verordnet, als es in der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid enthalten ist. Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten:

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura

Sehr selten: Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie

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: Depressionen, Schlafstörungen

**Erkrankungen des Nervensystems**

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie

**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 Lungenödem

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Appetitlosigkeit, 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 erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes

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

**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](http://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 Störungen des Elektrolythaushalts, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen einhergehen.

**Behandlung**

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie nach Art und Schweregrad der Symptome, wo-

bei der Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte.

Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden, und Salz- und Plasmaersatzmittel sollten rasch verabreicht 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:

Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika

ATC-Code: C09D A03

**Valsartan/Hydrochlorothiazid**

In einer doppelblinden, randomisierten, wirkstoffkontrollierten Studie an Patienten, deren Blutdruck sich mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, wurde eine signifikant stärkere 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 Senkung des systolischen Blutdrucks  $\geq$  20 mmHg oder Senkung des diastolischen Blutdrucks  $\geq$  10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50 %) signifikant höher als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25 %).

In einer doppelblinden, randomisierten, wirkstoffkontrollierten Studie an Patienten, deren Blutdruck sich mit 160 mg Valsartan allein nicht ausreichend kontrollieren ließ, wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) als auch unter 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 bei den Blutdrucksenkungen zwischen den Dosierungen 160/25 mg und 160/12,5 mg war ebenfalls statistisch signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq$  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 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie im faktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks 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 Placebo (1,9/

4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, d. h. 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mmHg), 25 mg Hydrochlorothiazid (12,7/9,3 mmHg) und 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg), beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81 %) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76 %) signifikant höher als unter Placebo (29 %) und den jeweiligen Monotherapien, d. h. 12,5 mg Hydrochlorothiazid (41 %), 25 mg Hydrochlorothiazid (54 %) und 160 mg Valsartan (59 %).

In kontrollierten klinischen Studien mit Valsartan plus Hydrochlorothiazid wurde dosisabhängig ein Absinken des Serumkaliumspiegels festgestellt. Erniedrigte Serumkaliumspiegel traten häufiger bei Patienten auf, die 25 mg Hydrochlorothiazid erhielten, als bei Patienten unter 12,5 mg Hydrochlorothiazid. In kontrollierten klinischen Studien mit Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid durch die kaliumsparende Wirkung von Valsartan abgeschwächt.

Positive Effekte von Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sind bislang nicht bekannt.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität senkt.

#### Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT<sub>2</sub>-Rezeptor, der die Wirkung des AT<sub>1</sub>-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stärker als die für den AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Es ist nicht bekannt, dass Valsartan an andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation bindet oder diese hemmt.

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 ein durch Angiotensin-II-Antagonisten bedingter Husten unwahrscheinlich. 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 einen ACE-Hemmer erhielten (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 Thiaziddiuretikum 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 blutdrucksenkende 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 der 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.

Ein plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (*Rebound*) oder anderen unerwünschten klinischen 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. In der Studie MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) wurde die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/einmal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5–10 mg/einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (Durchschnittsalter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normalem oder erhöhtem Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasmakreatinin < 120 µmol/l) untersucht. Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ( $p < 0,001$ ), und zwar unter Valsartan um 42 % (–24,2 µg/min; 95%-KI: –40,4 bis –19,1) und um etwa 3 % (–1,7 µg/min; 95%-KI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin, trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen. In der Studie DROP wurde im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan in Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) mit Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serumkreatinin = 80 µmol/l) untersucht. Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 und 640 mg/einmal täglich) und 30 Wochen lang behandelt. Ziel 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%-KI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95%-KI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160–320 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 wurde 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 besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiaziddiuretika 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 Thiaziddiuretika, die den NaCl-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Der Wirkmechanismus der Thiazide beruht auf einer Hemmung des NaCl-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl-Bindungsstelle eine Beeinflussung des Elektrolyttransportmechanismus. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es durch die diuretische Wirkung zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium im Urin und einer verminderten Serumkaliumkonzentration. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung ist durch Angiotensin II vermittelt, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Valsartan die Senkung des Serumkaliumspiegels weniger ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.



## 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, da in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die größer ist als unter den Einzelsubstanzen oder nach Placebogabe.

### Valsartan

#### Resorption

Nach Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma nach 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 zur Folge zu haben, und daher kann Valsartan unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Gabe 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 Hydroxymetabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

#### Elimination

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h und  $t_{1/2\beta}$  etwa 9 h). Valsartan wird primär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan liegt bei 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 relevant. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

#### Verteilung

Das scheinbare 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 aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase eliminiert. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal. Über 95 % der resorbierten Hydrochlorothiazid-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.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Im Vergleich zu jüngeren war bei älteren Patienten eine etwas höhere systemische Exposition gegenüber 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 Probanden reduziert ist.

#### Nierenfunktionsstörung

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

Für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) und dialysepflichtige Patienten liegen keine Erfahrungen mit Valsartan/Hydrochlorothiazid vor. Da Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.

Bei einer Nierenfunktionsstörung sind die mittleren Spitzenplasmakonzentrationen und AUC-Werte von Hydrochlorothiazid erhöht und die Urinausscheidungsrate ist vermindert. 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 bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Leberfunktionsstörung

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter ( $n = 6$ ) bis mittelschwerer ( $n = 5$ ) 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). Lebererkrankungen haben keinen bedeutsamen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Hydrochlorothiazid.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die potenzielle Toxizität der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde an Ratten und Seidenaffen in bis zu sechs Monate dauernden Studien nach oraler Verabreichung 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 Seidenaffen 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 plus 9 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid, bei Seidenaffen ab 10 plus 3 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis. Die bei Seidenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,3- bis 1,2-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (bei den Berechnungen wird von einer täglichen oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid und einem 60 kg schweren Patienten ausgegangen).

Hohe Dosierungen der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid verursachten eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, bei Ratten ab 100 plus 31 mg/kg/Tag und bei Seidenaffen ab 30 plus 9 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 3,0- bis 12-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis. Die bei Seidenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (bei den Berechnungen wird von einer täglichen oralen Dosis von 320 mg Valsartan in Kombination mit 25 mg Hydro-

chlorothiazid und einem 60 kg schweren Patienten ausgegangen).

Bei Seidenaffen kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 plus 9 mg/kg/Tag). Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten Arteriolen in der Niere hervor (bei Ratten bei 600 plus 188 mg/kg/Tag und bei Seidenaffen ab 30 plus 9 mg/kg/Tag). Diese bei Seidenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- und 3,5-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis. Die bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 18- bzw. 73-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (bei den Berechnungen wird von einer täglichen oralen Dosis von 320 mg Valsartan in Kombination mit 25 mg Hydrochlorothiazid und einem 60 kg schweren Patienten ausgegangen).

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 von Valsartan (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelablösung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese Dosis bei Ratten (600 mg/kg/Tag) entspricht ungefähr dem 18-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (bei den Berechnungen wird von einer täglichen oralen Dosis von 320 mg und einem 60 kg schweren Patienten ausgegangen). Ähnliche Befunde wurden mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Ratten und Kaninchen beobachtet. In Studien zur embryo-fetalen 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

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium

Povidon (K-30)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

**Filmüberzug:** Opadry 03F240029 pink  
Hypromellose  
Macrogol 6000  
Titandioxid  
Talkum  
Eisen(III)-oxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen  
PVC/ACLAR®/PVC-Aluminium-Blisterpackungen  
PVC/ACLAR®/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen  
PVC/PE/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen

Es sind Packungsgrößen zu 28, 56 und 98 Filmtabletten erhältlich.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

90714.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21.05.2014

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt