

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Valsartan-Hormosan comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan-Hormosan comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan-Hormosan comp 160 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valsartan-Hormosan comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 29,72 mg Lactose-Monohydrat und 0,25 mg Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl).

Valsartan-Hormosan comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 71,94 mg Lactose-Monohydrat, 0,5 mg Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl) und 0,56 mg Gelborange S (E110).

Valsartan-Hormosan comp 160 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose-Monohydrat und 0,5 mg Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Valsartan-Hormosan comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Rosa, ovale, bikonvexe Filmtabletten, 11 × 5,8 mm, mit der Prägung „V“ auf einer Seite und „H“ auf der anderen.

Valsartan-Hormosan comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Rote, ovale, bikonvexe Filmtabletten, 15 × 6 mm, mit der Prägung „V“ auf einer Seite und „H“ auf der anderen.

Valsartan-Hormosan comp 160 mg/25 mg Filmtabletten

Orange, ovale, bikonvexe Filmtabletten, 15 × 6 mm, mit der Prägung „V“ auf einer Seite und „H“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette pro Tag.

Eine Doseinstellung 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 diese fixe Kombination in Erwägung gezogen werden, sofern die Empfehlung zur Dosiserhöhung mit den Einzelsubstanzen befolgt wird.

Die klinische Wirkung von Valsartan-Hormosan comp 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 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid 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 Doseinstellung in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Valsartan-Hormosan comp kann mit oder ohne Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

Spezielle Patientengruppen**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Valsartan-Hormosan comp bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen. Valsartan-Hormosan comp ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Valsartan/Hydrochlorothiazid 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, Sojaöl, Erdnussöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie.

Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan-Hormosan comp 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 kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die die Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

Hydrochlorothiazid

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

Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Kalzium wird durch Thiazid-Diuretika vermindert; dies kann zu Hyperkalzämie führen.

Wie bei allen Patienten, die eine Diurethikatherapie 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-Hormosan comp eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit sollte daher vor Beginn der Behandlung mit Valsartan-Hormosan comp 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 eine progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen. Es liegen keine Therapieerfahrungen Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.

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

Nierenarterienstenose

Valsartan-Hormosan comp sollte bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelnier nicht angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serum-Kreatinin-Werte bei diesen Patienten erhöhen können.

Nierentransplantation

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

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsartan-Hormosan comp 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 Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Verabreichung von Valsartan-Hormosan comp an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel im Serum empfohlen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsartan-Hormosan comp mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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.

Systemischer Lupus erythematoses

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses 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 Kalziumausscheidung über den Harn reduzieren und so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass eine Erkrankung des Calciummetabolismus vorliegt. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktions-tests 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 geeignetem 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valsartan-Hormosan comp nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Lecithin. Valsartan-Hormosan comp darf bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Erdnüsse oder Soja nicht angewendet werden.

Valsartan-Hormosan comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten unter anderem Gelborange S (E 110), das Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

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

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit

- **Anderen Antihypertensiva:** Valsartan/Hydrochlorothiazid kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten).
- **Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin):** Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um deren Anwendung auszuschließen.
- **Nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs), einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektiven NSAIDs:** Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/Hydrochlorothiazid und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wechselwirkungen mit Valsartan

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

- **kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können:** Wenn ein die Kaliumspiegel beeinflussendes Arzneimittel in kombinierter Anwendung mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Plasma-Kalium-Spiegels empfohlen.

Keine Wechselwirkungen

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden keine klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden mit Valsartan angewendeten Substanzen gefunden: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indomethacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid. Digoxin und Indomethacin können

mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Valsartan-Hormosan comp in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit

– **Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroiden, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylaten):** Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Valsartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serumkalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

– **Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen können**

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
 - Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
 - einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
 - andere (z. B. Bepiridil, Cisaprid, Dipehmanil, Erythromycin i. v., Halofantrin, Ketanserlin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i. v.).
- Wegen des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsades de Pointes auslösen können.

– **Digitalis-Glykosiden**

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

– **Kalziumsalzen und Vitamin D**

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

– **Antidiabetika (oralen Arzneimitteln und Insulin)**

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, 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 Gicht-Behandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)**

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

– **Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)**

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

– **Amantadin**

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

– **Colestyramin und Colestipolharzen**

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

– **zytotoxischen Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)**

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

– **nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)**

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

– **Ciclosporin**

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

– **Alkohol, Anästhetika und Sedativa**

Es kann eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie auftreten.

– **Methyldopa**

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

– **Carbamazepin**

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

– **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.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angio-

tensin-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)

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 Therapiemittel geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIAs 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 wird eine Ultraschalluntersuchungen 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 der 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.

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

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsartan in der Stillzeit vorliegen, wird Valsartan-Hormosan comp 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen dieses Arzneimittels 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 Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Unerwünschte Wirkungen, von denen bekannt ist, dass sie mit den Einzelsubstanzen auftreten können, aber in klinischen Studien nicht aufgetreten sind, können auch während der Behandlung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 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 unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit unerwünschter Wirkungen unter 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: Diarrhoe

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Myalgie

Sehr selten: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich: Ermüdungserscheinungen

Untersuchungen

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

Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen

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

Häufigkeit unerwünschter Wirkungen 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-Kalium-Spiegels, 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, Hautausschlag, Pruritus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenversagen

Häufigkeit unerwünschter Wirkungen unter Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als den in Valsartan-Hormosan comp enthaltenen verordnet. Die nachfolgenden unerwünschten Wirkungen wurden bei Patienten berichtet, die Thiazid-Diuretika, einschließlich

Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura

Sehr selten: Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen

Herzerkrankungen

Selten: Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen

Selten: Verstopfung, gastrointestinale Beschwerden

Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht

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

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

Valsartan/Hydrochlorothiazid

Valsartan-Hormosan comp 80 mg/12,5 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 80 mg/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 \geq 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/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 mg/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 \geq 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (51 %) signifikant höher als unter 80 mg (36 %) bzw. 160 mg (37 %) Valsartan.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen.

Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) im Vergleich zu Placebo (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 \geq 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (64 %) signifikant höher als unter Placebo (29 %) und Hydrochlorothiazid (41 %).

Valsartan-Hormosan comp 160 mg/12,5 mg und 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 mg/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 \geq 20 mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um \geq 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/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 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/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 mg/25 mg und 160 mg/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um \geq 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (68 %) und 160 mg/12,5 mg (62 %) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49 %).

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (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 \geq 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (81 %) bzw. 160 mg/12,5 mg (76 %) signifikant höher als unter Placebo (29 %) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41 %) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54 %) und 160 mg Valsartan (59 %).

Für alle Valsartan-Hormosan comp Filmtabletten

In kontrollierten Studien mit Valsartan und Hydrochlorothiazid wurde dosisabhängig ein Absinken der Kaliumspiegel beobachtet. Erniedrigte Serum-Kalium-Spiegel 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 Plasma-Spiegel 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 nicht mit Husten 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 4–6 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 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/einmal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5–10 mg/einmal 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%-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. 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/einmal 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%-KI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95%-KI: 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 bewirken.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der fröhdistale 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 fröhdistalen 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.

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 (AIsKiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von AIsKiren 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 AIsKiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

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

Elimination

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abaukinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ h und $t_{1/2\beta}$ etwa 9 h). Valsartan wird primär biliär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung 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 beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{max} ca. 2 Stunden), wobei die Resorptionscharakteristika unabhängig von der Darreichungsform (Suspension oder Tabletten) sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60–80 % nach oraler Gabe. Es gibt Berichte, dass im Vergleich zum nüchternen Zustand die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid sowohl erhöhen als auch erniedrigen kann. Diese Einflüsse sind gering und haben wenig klinische Bedeutung. Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal.

Verteilung

Die Verteilungs- und Eliminationskinetik wurde im Allgemeinen als biexponentielle

Funktion beschrieben. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4–8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40–70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 1,8-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Elimination

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. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden.

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-Hormosan comp ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–70 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) bzw. unter Dialyse 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.

Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Wie für eine Substanz, die nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (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. 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 Plasma-Harnstoffs, des Plasma-Kreatinins 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- und 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- und 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 Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 3,0- und 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- und 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- und 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 therapeuti-

scher Dosierungen von Valsartan beim Menschen scheinen diese Befunde keine Relevanz zu haben.

Die Kombination Valsartan und 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/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:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K29–32
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenfilm:

Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl) (E 322)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Valsartan-Hormosan comp 80 mg/12,5 mg und 160 mg/25 mg Filmtabletten zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Valsartan-Hormosan comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten zusätzlich:
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Alu-Blisterpackung:
28 und 98 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt/Main
Tel: 0 69 47 87 30
Fax: 0 69 47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

80396.00.00
80397.00.00
80398.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt