

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Valsartan-ratiopharm® comp.
80 mg / 12,5 mg Filmtabletten**
**Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg / 12,5 mg Filmtabletten**
**Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg / 25 mg Filmtabletten**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Valsartan-ratiopharm® comp.
80 mg/12,5 mg Filmtabletten**
Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

**Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/12,5 mg Filmtabletten**
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

**Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/25 mg Filmtabletten**
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Valsartan-ratiopharm® comp.
80 mg/12,5 mg Filmtabletten**
Hellorange, längliche Filmtablette
(5,3 × 10,2 mm).

**Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/12,5 mg Filmtabletten**
Dunkelrote, längliche Filmtablette
(6,1 × 15,2 mm).

**Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/25 mg Filmtabletten**
Braune, längliche Filmtablette
(5,6 × 14,2 mm) mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette pro Tag. Eine Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen wird empfohlen. In jedem Fall sollte eine Titration zur nächst höheren 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-ratiopharm® comp. Filmtabletten** 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.

Spezielle PatientengruppenPatienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten kann mit oder ohne eine Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** 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 Vorichtsmaßnahmen für die AnwendungÄnderungen der Serumelektrolyte
Valsartan

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

Hydrochlorothiazid

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle der Serum-Kalium-Spiegel wird empfohlen. Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Calcium wird durch Thiazid-Diuretika vermindert; dies kann zu Hypercalcämie führen.

Wie bei allen Patienten, die eine 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 hochdosierter Gabe eines Diuretikums) kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** auszugleichen.

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

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z.B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens), wurde die Behandlung mit ACE-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder Tod. Die Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz

oder nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.

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

Nierenarterienstenose

Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten sollte bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serum-Kreatinin-Werte bei diesen Patienten erhöhen können.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht aktiviert ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie
 Wie bei allen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Nierenfunktionsstörungen

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

Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** bei Patienten vor, die sich vor Kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Thiazide sollten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder progredient verlaufender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein hepatisches Koma auslösen können.

Historie von Angioödem

Angioödem, inklusive Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege hervorrufen und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge, wurde bei Patienten berichtet, die mit Valsartan behandelt wurden; bei einigen dieser Patienten traten Angioödem

schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** sollten sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödem entwickeln, und **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** sollten dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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, 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 und leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken, ohne dass eine Erkrankung des Calciummetabolismus vorliegt. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

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

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit AIIAs 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 AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Allgemeines

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

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion in Zusammenhang gebracht, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führt. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visus-

verschlechterung oder von Augenschmerzen. Sie treten in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen.

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

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, 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.

Die Anwendung von diesen Arzneimitteln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für – Lithium

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da durch Thiazide die renale Clearance von Lithium reduziert wird, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** vermutlich weiter erhöht sein. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit – anderen Antihypertensiva

Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft

verstärken (z. B. Guanethidin, Methyl dopa, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, direkte Renin-antagonisten).

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

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

– **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-ratiopharm® comp. Filmtabletten** und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wechselwirkungen mit Valsartan

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Aliskiren

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

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

– **kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können**

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

Transporter

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unbekannt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (z. B. Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (z. B. Ritonavir) können die systemische Konzentration von Valsartan erhöhen. Wenden Sie entsprechende Vorsicht an, wenn Sie die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel einleiten oder beenden.

Keine Wechselwirkungen

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden keine klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden mit Valsartan angewendeten Substanzen gefunden:

Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indomethacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid. Digoxin und Indomethacin können mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit

– **Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel im Serum beeinflussen**

Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Anwendung von kaluretischen Diuretika, Kortikosteroiden, Laxanzien, ACTH, Amphoterizin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylaten verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Valsartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

– **Arzneimitteln, die den Natriumspiegel im Serum beeinflussen**

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

– **Digitalis-Glykosiden**

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

– **Calciumsalzen und Vitamin D**

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

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

Thiaziden kann die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

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

– **Beta-Blockern und Diazoxid**

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

– **Arzneimitteln, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol)**

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

– **Anticholinergika und anderen Arzneimitteln, die die Magenmotilität beeinflussen**

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

– **Amantadin**

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

– **Ionenaustauscherharzen**

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

– **zytotoxischen Substanzen**

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

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

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

– **Ciclosporin**

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

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

– **Methyldopa**

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

– **jodhaltigen Kontrastmittel**

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Valsartan

Die Anwendung von AIIRAs wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Therapie mit ACE-Hemmern/AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bewährtem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs 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 AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

Hydrochlorothiazid

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

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

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ 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 unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1:

Häufigkeit unerwünschter Wirkungen unter Valsartan/Hydrochlorothiazid

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Dehydration

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 Lungen-ödeme
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr selten	Diarrhö
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie
Sehr selten	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Ermüdungserscheinungen
Untersuchungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs, Neutropenie

Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen

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

Tabelle 2:

Häufigkeit von unerwünschten 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, bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Nierenversagen

Tabelle 3:
Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen unter Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als den in *Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten* 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, Knochenmarksinsuffizienz
Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosierungen)
Häufig	Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie
Selten	Hypercalcämie, Hyperglykämie, Glukosurie und eine sich verschlechternde diabetische Stoffwechselslage
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen	
Selten	Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Selten	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen
Nicht bekannt	Akutes Engwinkelglaukom

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

Valsartan-ratiopharm® 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 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) im Vergleich zu 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) bzw. 25 mg (6,8/5,7 mmHg) Hydrochlorothiazid beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Reduktion ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60 %) signifikant höher als unter 12,5 mg (25 %) bzw. 25 mg (27 %) Hydrochlorothiazid.

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

In einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten 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 80/12,5 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 ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64 %) signifikant höher als unter Placebo (29 %) und Hydrochlorothiazid (41 %).

Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/25 mg Filmtabletten

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

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

In einer doppelblinden randomisierten, plazebokontrollierten 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 160/12,5 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, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81 %) bzw. 160/12,5 mg (76 %) signifikant höher als unter Placebo (29 %) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41 %) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54 %) und 160 mg Valsartan (59 %).

Valsartan-ratiopharm® comp.
80 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan-ratiopharm® comp.
160 mg/25 mg Filmtabletten

In kontrollierten Studien mit Valsartan + 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 wurde bisher nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität reduziert.

Valsartan

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

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten 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 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an.

Bei wiederholter Gabe wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt während der Langzeittherapie erhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden. Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die MARVAL-(Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/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), normalem oder erhöhtem 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.

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

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

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 Abbaukinetik (t_{1/2α} < 1 h und t_{1/2β} 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). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

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

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.

Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40 bis 70 %),

hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Im Vergleich zu jüngeren war bei älteren Patienten eine etwas höhere systemische Verfügbarkeit von Valsartan zu beobachten, was sich jedoch als klinisch nicht relevant erwies.

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Nierenfunktionsstörungen

Bei der empfohlenen Dosierung von **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** 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) bzw. unter Dialyse liegen keine Erfahrungen mit **Valsartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** vor. Da Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten, hingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.

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

Leberfunktionsstörungen

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter (n = 6) bis mäßiger (n = 5) Leberfunktionsstörung war die Exposition gegenüber Valsartan im Vergleich zu gesunden Probanden ca. 2-fach erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Zur Anwendung von Valsartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3). Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die bei den Untersuchungen zur chronischen Toxizität durch die Kombination hervorgerufenen Veränderungen dürften vor allem durch die Valsartan-Komponente ausgelöst worden sein. Das toxikologische Zielorgan war die Niere, wobei Krallenaffen empfindlicher reagierten als Ratten. Die Kombination verursachte, vermutlich über Veränderungen der renalen Hämodynamik, Nierenschäden (Nephropathien mit tubulärer Basophilie, Erhöhungen des Plasmaharnstoffs, des Plasmakreatinins und des Serumkaliums, Zunahme des Urinvolumens und der Elektrolyte im Urin, bei Ratten ab 30 mg/kg/Tag Valsartan + 9 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid, bei Krallenaffen ab 10 + 3 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- 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 Arterien 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 therapeutischer Dosierungen von Valsartan beim Menschen scheinen diese Befunde keine Relevanz zu haben.

Die Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde nicht auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität getestet, da es keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen den beiden Substanzen gibt. Jedoch wurden Valsartan und Hydrochlorothiazid einzeln diesbezüglich untersucht. Hierbei gab es keine Hinweise auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität. Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/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 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 (K30)
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Valsartan-ratiopharm® comp. 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Macrogol
 Titandioxid (E 171)
 Talkum
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Macrogol
 Titandioxid (E 171)
 Talkum
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Macrogol
 Titandioxid (E 171)
 Talkum
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung
(PVC/PE/PVDC/Aluminium)
 27 Monate

Flasche
 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung
(PVC/PE/PVDC/Aluminium)
 Nicht über 30 °C lagern.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Flasche
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung
(PVC/PE/PVDC/Aluminium)
 28, 56, 98 Filmtabletten

Flasche
 Valsartan-ratiopharm® comp.
 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan-ratiopharm® comp.
 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung < und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Valsartan-ratiopharm® comp.
 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
 70460.00.00

Valsartan-ratiopharm® comp.
 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
 70462.00.00

Valsartan-ratiopharm® comp.
 160 mg/25 mg Filmtabletten
 70463.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 03.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten/Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten

Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Die folgende Bioverfügbarkeitsstudie (offen, cross-over, randomisiert, replikatives Design) an 26 Probanden wurde im Jahr 2010 für Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten im Vergleich zu Co-Diovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten durchgeführt:

Valsartan

Pharmakokinetische Parameter von Valsartan nach Einmalgabe (nüchtern) von 1 Filmtablette Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten bzw. Co-Diovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten.

Siehe Abbildung 1

1. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C _{max} [ng/ml]	4209,25 ± 46,40	3924,06 ± 37,48
t _{max} [h]	2,67	2,67
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	27323,88 ± 54,22	25402,11 ± 41,47
AUC _{0-∞} [h × ng/ml]	27957,54 ± 53,87	25988,44 ± 41,24

2. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C _{max} [ng/ml]	3873,33 ± 50,61	3428,20 ± 46,01
t _{max} [h]	2,50	2,67
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	25427,25 ± 54,58	24002,18 ± 50,73
AUC _{0-∞} [h × ng/ml]	26085,63 ± 53,57	24716,77 ± 49,62

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (ermittelt als Median)
AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt t
AUC_{0-∞} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt t = ∞
MW arithmetischer Mittelwert
VK Variationskoeffizient [%]

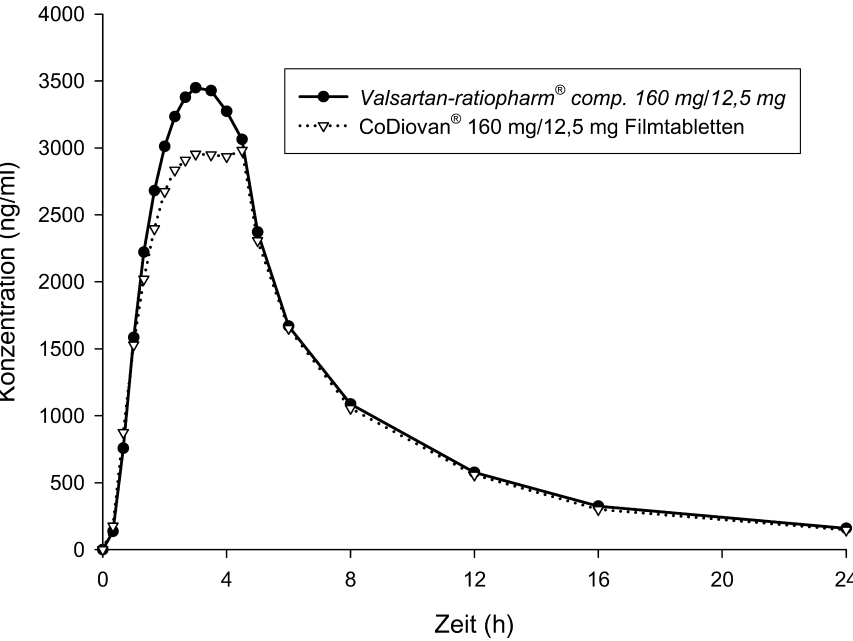


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentration von Valsartan aus erster und zweiter Verabreichung nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten bzw. CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten/Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten

Hydrochlorothiazid

Pharmakokinetische Parameter von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe (nüchtern) von 1 Filmtablette Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten bzw. CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten.

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten im Vergleich zu CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten beträgt 104,05 % für Valsartan bzw. 99,61 % für Hydrochlorothiazid (berechnet aus den adjustierten Mittelwerten [least-squares means] von $AUC_{0-\infty}$).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten.

1. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C_{max} [ng/ml]	73,53 ± 25,99	71,98 ± 23,82
t_{max} [h]	1,67	1,84
AUC_{0-t} [h × ng/ml]	485,07 ± 24,78	482,89 ± 19,98
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	508,20 ± 23,84	506,91 ± 19,40

2. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C_{max} [ng/ml]	76,36 ± 32,2	67,21 ± 22,85
t_{max} [h]	1,71	2,00
AUC_{0-t} [h × ng/ml]	483,36 ± 25,81	476,12 ± 21,88
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	505,23 ± 24,72	499,65 ± 20,71

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (ermittelt als Median)

AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt t

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt $t = \infty$

MW arithmetischer Mittelwert

VK Variationskoeffizient [%]

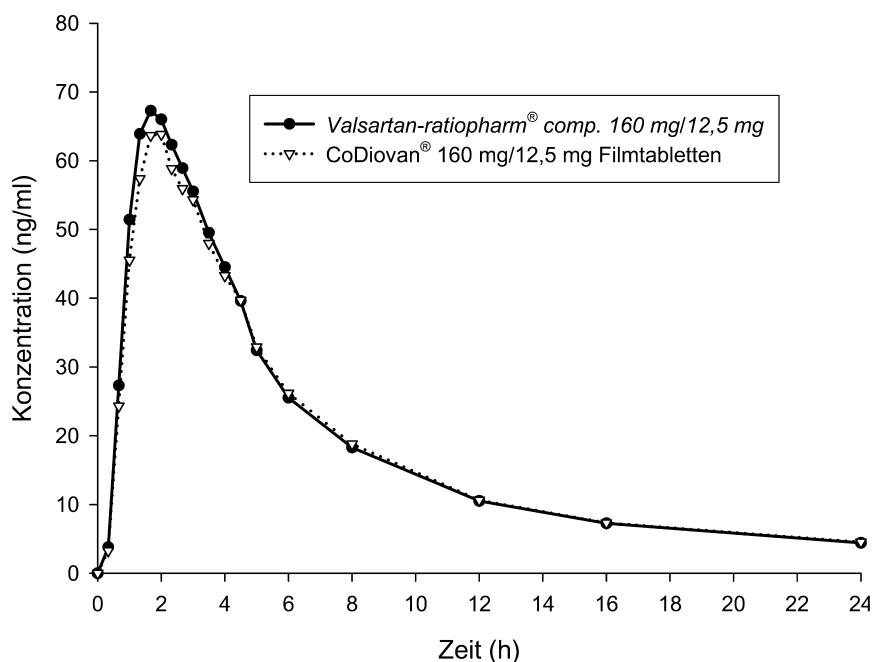


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentration von Hydrochlorothiazid aus erster und zweiter Verabreichung nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten bzw. CoDiovan® 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten/Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten

Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten

Die folgende Bioverfügbarkeitsstudie (offen, cross-over, randomisiert, replikatives Design) an 30 Probanden wurde im Jahr 2010 für Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten im Vergleich zu CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten durchgeführt:

Valsartan

Pharmakokinetische Parameter von Valsartan nach Einmalgabe (nüchtern) von 1 Filmtablette Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten bzw. CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten.

Siehe Abbildung 3

1. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C _{max} [ng/ml]	4482,69 ± 49,07	3977,11 ± 40,92
t _{max} [h]	2,67	3,50
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	26389,77 ± 46,56	24344,72 ± 47,84
AUC _{0-∞} [h × ng/ml]	27021,96 ± 45,87	25113,63 ± 46,82

2. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C _{max} [ng/ml]	4165,17 ± 41,35	3722,62 ± 41,11
t _{max} [h]	3,00	2,84
AUC _{0-t} [h × ng/ml]	24926,86 ± 39,55	23652,16 ± 44,63
AUC _{0-∞} [h × ng/ml]	25475,40 ± 38,46	24365,64 ± 43,47

C_{max} maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (ermittelt als Median)
AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt t
AUC_{0-∞} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt t = ∞
MW arithmetischer Mittelwert
VK Variationskoeffizient [%]

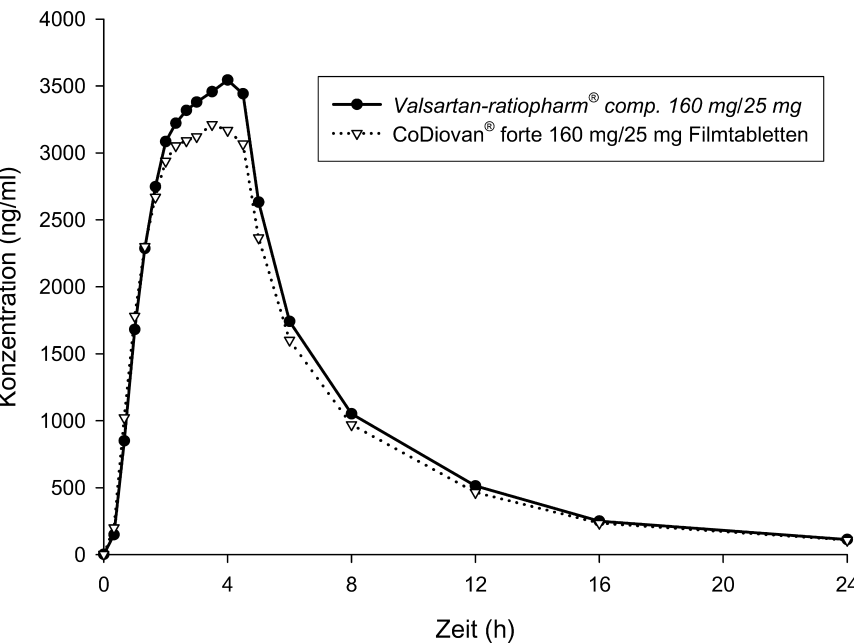


Abb. 3: Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentration von Valsartan aus erster und zweiter Verabreichung nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten bzw. CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/12,5 mg Filmtabletten/Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten

Hydrochlorothiazid

Pharmakokinetische Parameter von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe (nüchtern) von 1 Filmtablette **Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten** bzw. CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten.

Siehe Abbildung 4

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten** im Vergleich zu CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten beträgt 109,49 % für Valsartan bzw. 106,66 % für Hydrochlorothiazid (berechnet aus den adjustierten Mittelwerten [least-squares means] von AUC_{0-t}).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{max} und t_{max} dieser Studien beweist Bioäquivalenz zu CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten.

1. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C_{max} [ng/ml]	156,34 ± 27,59	142,86 ± 29,67
t_{max} [h]	2,00	2,00
AUC_{0-t} [h × ng/ml]	1164,26 ± 24,49	1091,75 ± 26,96
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	1197,02 ± 24,36	1127,94 ± 27,49

2. Verabreichung

	Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)	CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten (MW ± VK)
C_{max} [ng/ml]	152,40 ± 25,41	143,33 ± 28,48
t_{max} [h]	1,84	1,67
AUC_{0-t} [h × ng/ml]	1099,52 ± 27,51	1050,72 ± 25,48
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	1130,57 ± 26,89	1085,41 ± 25,33

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (ermittelt als Median)

AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt t

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zum Zeitpunkt $t = \infty$

MW arithmetischer Mittelwert

VK Variationskoeffizient [%]

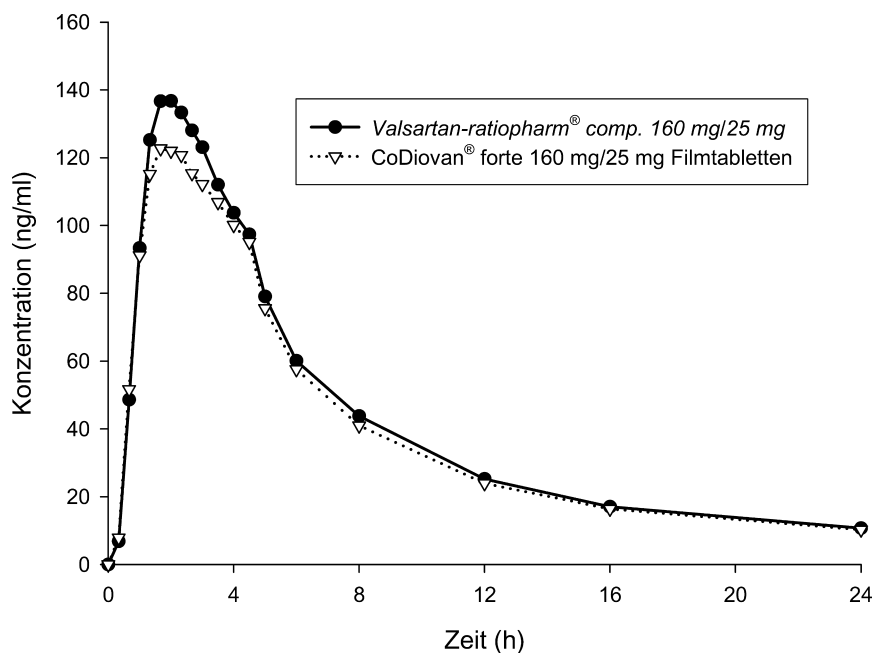


Abb. 4: Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentration von Hydrochlorothiazid aus erster und zweiter Verabreichung nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Valsartan-ratiopharm® comp. 160 mg/25 mg Filmtabletten** bzw. CoDiovan® forte 160 mg/25 mg Filmtabletten