

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten***

1 Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 29,72 mg Lactose-Monohydrat, 0,25 mg Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl).

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 71,94 mg Lactose-Monohydrat und 0,50 mg Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl) und 0,56 mg Gelborange S (E 110).

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose-Monohydrat und 0,50 mg Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

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

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

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

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete*****Hypertonie***

Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten (fixe Kombination: 80 mg Valsartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid) sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten (fixe Kombination: 160 mg Valsartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid) sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten (fixe Kombination: 160 mg Valsartan/25 mg Hydrochlorothiazid) sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung***Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten***

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette pro Tag (entsprechend 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid). Eine individuelle Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden. Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten können bei Patienten eingesetzt werden, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert wurde.

Die maximale Blutdruck senkende Wirkung von Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten tritt innerhalb von 2–4 Wochen ein.

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette pro Tag (entsprechend 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid). Eine individuelle Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden. Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten können bei Patienten eingesetzt werden, deren Blutdruck mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert wurde.

Die maximale Blutdruck senkende Wirkung von Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten tritt innerhalb von 2–4 Wochen ein.

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette pro Tag (entsprechend 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid). Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten können bei Patienten eingesetzt werden, deren diastolischer Blutdruck nach einer Monotherapie mit 160 mg Valsartan ≥ 100 mmHg beträgt und deren Blutdruck mit Valsartan alleine damit nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Vor einer Behandlung mit Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten sollten in jedem Fall mit der niedrigeren Dosisstärke Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg begonnen und die Anwendung über mindestens 4–8 Wochen fortgesetzt

werden. Eine individuelle Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Die maximale Blutdruck senkende Wirkung von Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten tritt innerhalb von 2–4 Wochen ein. Wenn nach dieser Zeit kein relevanter zusätzlicher Effekt beobachtet wird, sollte eine Dosisreduktion und eine Therapie mit einem zusätzlichen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1) oder einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Die Einnahme von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten sollten mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen. Deshalb beträgt die maximale Dosis von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten eine 80 mg/12,5 mg Filmtablette pro Tag (80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid); deshalb dürfen Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten und Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Daher wird eine Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen, Sojaöl, Erdnussöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwere Leberinsuffizienz, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase.
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie und Dialyse.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten, Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten, bzw. Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg 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).

Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten



HENNIG

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten zusätzlich:
Überempfindlichkeit gegen Gelborange S

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Änderungen der Serumelektrolyte

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin), sollte mit Vorsicht erfolgen. Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle der Serum-Kalium-Spiegel wird empfohlen.

Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide 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 unter Behandlung mit Thiazid-Diuretika sollte in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle der Serumelektrolyte erfolgen.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten, die Thiazid-Diuretika erhalten, sollte auf klinische Anzeichen von Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt geachtet werden. Anzeichen für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder Krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit und Erbrechen.

Bei Patienten mit schwerem Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel – z.B. bei hoch dosierter Therapie mit harntreibenden Mitteln – vor Beginn der Behandlung mit Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten wurde in seltenen Fällen eine symptomatische Blutdrucksenkung beobachtet. Der Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel sollte daher vor Beginn der Behandlung mit Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten ausgeglichen werden.

Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder andere Zustände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz), entwickelten unter der Behandlung mit ACE-Hemmern eine Oligurie und/oder eine progressive Azotämie und selten ein akutes Nierenversagen.

Erfahrungen zur Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz liegen nicht vor. Es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass es infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unter Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Valsartan Hennig® plus HCT Filmta-

bletten sollten daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten bei Patienten mit einseitiger oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie bei Einzelniere liegen nicht vor.

Bei diesen Patienten können Harnsäure- und Kreatininspiegel ansteigen. Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten sollten daher bei diesen Patienten nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie angewendet werden.

Nierentransplantation

Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten bei Patienten nach Nierentransplantation liegen nicht vor. Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten sollten daher bei diesen Patienten nicht zur Behandlung der essenziellen Hypertonie angewendet werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System von der Primärerkrankung beeinflusst wird.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren sollte Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.3).

Eine regelmäßige Kontrolle von Serumkalium, Kreatinin und Harnsäure wird bei Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfohlen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollten Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosis von 80 mg Valsartan pro Tag sollte nicht überschritten werden. Deshalb beträgt die maximale Dosis bei diesen Patienten eine Filmtablette Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg pro Tag (80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) pro Tag.

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten und Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten dürfen bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Systemischer Lupus erythematodes

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

Ethnische Unterschiede

Wie bei allen anderen ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten bekannt, wurde unter Valsartan ein geringerer blutdruck-

senkender Effekt bei schwarzen Patienten im Vergleich zu nicht schwarzen Patienten beobachtet, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status in der schwarzen hypertensiven Bevölkerung.

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen.

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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

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.

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.

Die Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten nicht einnehmen.

Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

Diese Arzneimittel enthalten Lecithin. Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten dürfen



bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Erdnüsse oder Soja nicht angewendet werden.

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten zusätzlich

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten unter anderem Gelborange S (E110), das Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere antihypertensive Substanzen:

Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten können die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva verstärken.

Lithium: Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium, ACE-Hemmern und/oder Thiazid-Diuretika wurde ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Toxizität von Lithium beobachtet. Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Valsartan und Lithium liegen nicht vor. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen oder eine Hyperkaliämie auslösen können:

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder von anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. ACE-Hemmer, Heparin, Ciclosporin), sollte mit Vorsicht und häufigen Kontrollen des Kaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die nachfolgend beschriebenen Wechselwirkungen sind aufgrund des Thiazid-Diuretikums in Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten nicht auszuschließen:

Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen

(z.B. andere kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, ACTH (adrenocorticotropes Hormon), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylate): Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Valsartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serum-Kalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serum-Kaliums beeinflusst werden:

Eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und EKG's wird empfohlen, wenn Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalis-Glykoside, Antiarrhythmika) und den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor ist:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)

- einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Ketanserlin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i.v.).

Digitalis-Glykoside: Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten Digitalis-bedingter Arrhythmien begünstigen.

Kalziumsalze und Vitamin D: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen.

Antidiabetika (Insulin oder orale Arzneimittel): Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

Beta-Blocker und Diazoxid: Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika und Beta-Blockern. Der hyperglykämische Effekt von Diazoxid kann verstärkt werden.

Arzneimittel, die zur Gicht-Behandlung eingesetzt werden

(Probenecid, Sulfinpyrazon oder 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 kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von Thiazid-artigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin, Adrenalin): Die Wirkung von Sympathomimetika kann abgeschwächt werden.

Amantadin: Thiazide können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

Colestyramin und Colestipolharze: Die Resorption von Thiazid-Diuretika ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

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

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID):

Die gleichzeitige Gabe eines nicht steroidal Antiphlogistikums (z.B. selektive COX-2-Hemmer, Salicylsäure von > 3 g/Tag, nicht-selektive NSAIDs) schwächt möglicherweise die diuretische und antihypertensive Wirkung des Thiazids ab. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird

zu Beginn der Behandlung eine Überwachung sowohl der Nierenfunktion als auch einer adäquaten Flüssigkeitsversorgung des Patienten empfohlen.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin): Thiazid-Diuretika 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.

Tetrazykline: Die gleichzeitige Anwendung von Tetrazyklinen und Thiazid-Diuretika erhöht das Risiko eines durch Tetrazyklin bedingten Anstiegs des Harnstoffs. Diese Interaktion gilt wahrscheinlich nicht für Doxycyclin.

Alkohol, Anästhetika und Sedativa: Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

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

ACE-Hemmer: 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).

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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

Säuglinge, deren Mütter Valsartan 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.

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

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

Stillzeit

Valsartan

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über. Die Anwendung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen 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 kann.

4.8 Nebenwirkungen

Fixe Dosiskombination

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien häufiger unter Valsartan plus Hydrochlorothiazid als unter Placebo auftraten oder in der Spontanerfassung beobachtet wurden, sind im Folgenden nach Organsystem-Klassen geordnet aufgeführt. Nebenwirkungen, die bekanntermaßen nach Gabe der Einzelsubstanzen auftreten, jedoch nicht in den klinischen Prüfungen gesehen wurden, können auch während der Behandlung mit Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Anämie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Vertigo, Tinnitus.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö.

Gelegentlich: Übelkeit, Dyspepsie, abdominale Schmerzen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Selten: Schwitzen.

Sehr selten: Blutungen, Ödeme, Alopezie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen, Serumkrankheit.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Nasopharyngitis.

Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Virusinfektionen, Rhinitis.

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhung von Harnsäure, Kreatinin und Bilirubin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Schmerzen in den Armen oder in den Beinen, Verstauchungen und Zerrungen, Arthritis.

Selten: Myalgie, Muskelschwäche.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz, kutane Vaskulitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionshäufigkeit erhöht.

Herz- und Kreislauferkrankungen

Gelegentlich: Schmerzen im Brustbereich.

Selten: Hypotonie.

Sehr selten: Herzrhythmusstörungen.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits bei einem der Einzelbestandteile berichtet worden sind, können möglicherweise auch als Nebenwirkungen unter Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten auftreten, selbst wenn diese nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden.

Valsartan:

Gelegentlich: Asthenie, Rückenschmerzen, Konjunktivitis, Depression, Epistaxis, Insomnie, Muskelkrämpfe, Sinusitis und Vertigo.

Selten: Neuralgie.

Sehr selten: Arthralgie, Gastroenteritis.

Nach Markteinführung wurde in seltenen Fällen über Angioödem, Hautausschlag, Pruritus und andere allergische Reaktionen einschließlich Serumkrankheit und Vaskulitis berichtet. Sehr selten wurde auch über Nierenfunktionsstörungen berichtet, in einigen Fällen verschlechterte sich eine bestehende Nierenfunktionsstörung vorübergehend.

Gelegentlich wurde unter Valsartan eine Erhöhung der Leberfunktionswerte festgestellt.

Hydrochlorothiazid:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die ausschließlich mit Thiazid-Diuretika (einschließlich Hydrochlorothiazid) behandelt wurden, häufig in höheren Dosierungen als der in Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten enthaltenen Dosis.

Häufig: Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag, Appetitmangel, leichte Übelkeit und Erbrechen, orthostatischer Blutdruckabfall, Impotenz.

Selten: Photosensibilisierung, Obstipation, Durchfall, gastrointestinale Beschwerden, intrahepatische Cholestase oder Ikterus, kardiale Arrhythmien, Kopfschmerzen, Schwindel oder Benommenheit, Schlafstörungen, Depressionen, Parästhesien, Sehstörungen, Thrombozytopenie vereinzelt mit Purpura.

Sehr selten: Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Lupus-erythematoses-ähnliche Reaktionen der Haut, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses, Pankreatitis, Fieber, Leukopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, hämolytische Anämie, Hypersensitivitätsreaktionen, Atembeschwerden einschließlich Pneumonitis und Lungenödem.

Elektrolyte und metabolische Störungen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere mögliche Nebenwirkungen

Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl) (E 322) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten zusätzlich:

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.



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

Zu Überdosierungen von Valsartan liegen bisher keine Erfahrungen vor. Wichtigstes Symptom einer Überdosierung dürfte eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel, vermindertem Bewusstsein, Kreislaufversagen und/oder Schock sein. Außerdem können die folgenden Anzeichen und Symptome aufgrund einer Überdosierung mit der Hydrochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie, Elektrolytstörungen, verbunden mit Herzrhythmusstörungen und Muskelspasmen.

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte.

Der Patient sollte eine ausreichende Menge Aktivkohle erhalten.

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

Valsartan kann aufgrund der starken Plasmaproteinbindung durch Hämodialyse nicht entfernt werden. Hydrochlorothiazid dagegen kann durch Dialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist (Valsartan) und Diuretikum (Hydrochlorothiazid)
ATC-Code: C09DA03

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 20.000fach stärker als die für den AT₂-Rezeptor.

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung Bradykinin-vermittelter unerwünschter Wirkungen.

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 ($p < 0,05$). Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

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 maximale Blutdrucksenkung nach einer Einzelgabe wird nach 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird im Allgemeinen 2–4 Wochen nach Therapiebeginn erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten. Die Kombination mit Hydrochlorothiazid führt zu einer signifikanten zusätzlichen Blutdrucksenkung.

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 NaCl-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 Elektrolytreabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in 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 Verknüpfung Renin-Aldosteron ist Angiotensin-II-vermittelt, so dass bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Valsartan der Kaliumverlust weniger ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.

Valsartan/Hydrochlorothiazid

In einer multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden, aktiv kontrollierten Parallelgruppen-Studie wurde unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg Filmtabletten bei Patienten, die mit Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, eine Normalisierung des Blutdrucks (definiert als: diastolisch im Sitzen und am Ende des Dosierungsintervalls: < 90 mmHg) am Studien-Ende bei 42,6% der Patienten beobachtet.

In einer zweiten randomisierten, doppel-blinden, aktiv kontrollierten Parallelgruppen-Studie wurde gezeigt, dass die fixen Kombinationen aus 160 mg Valsartan und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid die Blutdruckeinstellung bei mehr Patienten verbessert als die Monotherapie mit 160 mg Valsartan. Darüber hinaus war die fixe Kombination mit 25 mg Hydrochlorothiazid signifikant wirksamer als diejenige mit der niedrigeren Hydrochlorothiazid-Dosis. Die folgenden Responderraten wurden beobachtet: 160 mg Valsartan: 49%; 160 mg Valsartan + 12,5 mg Hydrochlorothiazid: 61,7%; 160 mg Valsartan + 25 mg Hydrochlorothiazid: 68%.

In kontrollierten, klinischen Studien mit Valsartan + Hydrochlorothiazid traten dosisabhängig Hypokaliämien auf. Eine Hypokaliämie trat dabei bei Patienten, die 25 mg Hydrochlorothiazid erhielten häufiger auf, als bei Patienten die 12,5 mg Hydrochlorothiazid erhielten.

Dosisabhängige orthostatische Reaktionen wurden bei < 1% der Patienten beobachtet,

Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten



HENNIG

die eine Kombination aus Valsartan + Hydrochlorothiazid erhielten. Eine dosisabhängige Zunahme der Häufigkeit von „Schwindel“ wurde bei Patienten beobachtet, die in einem Dosissbereich von 80 mg Valsartan + 12,5 mg Hydrochlorothiazid bis 160 mg Valsartan + 25 mg Hydrochlorothiazid behandelt wurden. In einer nicht kontrollierten Studie, in der Valsartan/HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten über 4 Wochen bei Patienten gegeben wurden, die nicht ausreichend mit 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid therapiert waren, stieg der Gesamt-Cholesterinwert von 209 auf 220 mg/dl.

Ein positiver Effekt 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. Studien zur Untersuchung des Effektes von Valsartan und der Kombination Valsartan mit Hydrochlorothiazid auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität werden zurzeit durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Valsartan

Nach oraler Einnahme wird Valsartan schnell resorbiert, wobei die resorbierte Menge stark variiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ Stunde und $t_{1/2\beta}$ etwa 9 Stunden).

Im untersuchten Dosierungsbereich ist die Pharmakokinetik von Valsartan linear. Die Kinetik von Valsartan ändert sich bei wiederholter Gabe nicht. Bei einmal täglicher Einnahme akkumuliert Valsartan nur gering. Die Plasmakonzentrationen waren bei Männern und Frauen ähnlich.

Valsartan wird stark (zu 94–97 %) an Serumproteine, vor allem an Albumin, gebunden. Das Verteilungsvolumen im *Steady-state* beträgt etwa 17 l. Verglichen mit der Leberdurchblutung (ungefähr 30 l/h) erfolgt die Plasma-Clearance relativ langsam (ungefähr 2 l/h). Valsartan wird hauptsächlich in unveränderter Form über die Galle und den Urin ausgeschieden. Bei einer normalen glomerulären Filtrationsrate (120 ml/min) beträgt die renale Clearance ungefähr 30 % der gesamten Plasma-Clearance. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv. Nach oraler Gabe von Valsartan werden etwa 13 % über den Harn und ca. 83 % mit den Fäzes ausgeschieden, hauptsächlich in unveränderter Form.

Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) von Valsartan um 48 % verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung der AUC ist jedoch nicht mit einer klinisch signifikanten Verminderung der therapeutischen Wirkung verbunden.

Hydrochlorothiazid

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert (t_{\max} ca. 2 Stunden), wobei die Resorptionscharakteristika unabhängig von der Darreichungsform (Tabletten oder Suspension) sind. Verteilung und Elimination folgen einer bi-exponentiellen Kinetik mit einer terminalen Halbwertszeit von 6–15 Stunden.

Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und proportional zur Dosis. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht. Bei einmal täglicher Gabe ist nur eine geringe Akkumulation zu erwarten. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4–8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40–70 %), hauptsächlich an Albumin. Im Verhältnis von ungefähr 1,8 zum Plasma-Spiegel akkumuliert Hydrochlorothiazid auch in Erythrozyten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60–80 % nach oraler Gabe. Von der resorbierten Menge werden mehr als 95 % unverändert über die Niere ausgeschieden.

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.

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. Die 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 Placebogabe.

Kinetik bei speziellen 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.

Niereninsuffizienz

Bei der empfohlenen Dosierung von Valsartan Hennig® plus HCT Filmtabletten 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 Hennig® plus HCT Filmtabletten vor. Da Valsartan stark an Plasmapro-

teine 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).

Leberinsuffizienz

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter ($n = 6$) bis mäßiger ($n = 5$) Leberfunktionsstörung wurde bei Gabe von Valsartan im Vergleich zu gesunden Probanden ein zweifacher Anstieg der AUC und C_{\max} beobachtet. Deshalb dürfen Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten und Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Das Toxizitätspotenzial der Kombination Valsartan und Hydrochlorothiazid wurde an Ratten und Marmosets 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 der Marmoset empfindlicher reagierte als die Ratte. Die Kombination verursachte, vermutlich über Veränderungen der renalen Hämodynamik, Nierenschäden (Nephropathien mit tubulärer Basophilie, Erhöhungen des Plasma-Harnstoffs, des Plasma-Kreatinins und des Serum-Kaliums; Zunahme des Urin-Volumens und der Elektrolyte im Urin; bei Ratten ab 30 mg/kg/die Valsartan + 9 mg/kg/die Hydrochlorothiazid; bei Marmosets ab 10 + 3 mg/kg/die), wahrscheinlich durch veränderte renale Hämodynamik.

Hohe Dosierungen der Kombination Valsartan + Hydrochlorothiazid verursachten eine Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit; bei Ratten ab 100 + 31 mg/kg/die; bei Marmosets ab 30 + 9 mg/kg/die).

Beim Marmoset kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 + 9 mg/kg/die).

Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten Arteriolen in der Niere hervor (bei Ratten bei 600 + 188 mg/kg/die; bei Marmosets ab 30 + 9 mg/kg/die).



Die oben genannten Effekte scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosierungen von Valsartan (Blockade der durch Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Renin-Freisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden 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 und Hydrochlorothiazid wurde nicht auf Mutagenität, Chromosomenabbrüche 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, Chromosomenabbrüche oder Kanzerogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K 29–32)
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)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K 29–32)
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenfilm

Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Eisen(III)-oxid (E 172)
Gelborange S (E 110)
Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl) (E 322)

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K 29–32)
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenfilm

Polyvinylalkohol
Talkum
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Sojalecithin (Phospholipide aus Sojaöl) (E 322)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

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, 56 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG

Liebigstr. 1-2
65439 Flörsheim am Main
Deutschland
Telefon: 06145-508 0
Telefax: 06145-508 140
E-Mail: info@hennig-am.de
Internet: www.hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Valsartan Hennig® plus HCT 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
80399.00.00

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
80400.00.00

Valsartan Hennig® plus HCT 160 mg/25 mg Filmtabletten
80401.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.02.2011

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt