Valsartan–HCT sanofi-aventis 160 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sorbit und Laktosemonohydrat.

Jede Filmtablette enthält 18,50 mg Sorbit und 0,94 mg Laktosemonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Braune, zylinderförmige, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette Valsartan-HCT sanofi-aventis 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 Hydrochlorothiazidmonotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf diese fixe Kombination in Erwägung gezogen werden, sofern die Empfehlung zur Dosiserhöhung mit den Einzelsubstanzen befolgt wird.

Die klinische Wirkung von Valsartan-HCT sanofi-aventis 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 Dosiseinstellung in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Valsartan-HCT sanofi-aventis kann mit oder ohne eine Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR >30 ml/min) ist

keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Valsartan-HCT sanofi- aventis bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/min.) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 and 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Diabetes mellitus

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Valsartan-HCT sanofi-aventis wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.

– Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie.
– Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
– Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan-HCT sanofi-aventis mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Änderungen der Serumelektrolyte

Valsartan

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

Hydrochlorothiazid

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

Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und 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 Diuretikatherapie 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-HCT sanofi-aventis eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan-HCT sanofi-aventis 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. Bei Untersuchungen von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach Herzinfarkt sollte immer die Nierenfunktion überprüft werden. . Bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz wurde die Verabreichung von Valsartan-HCT sanofi-aventis nicht begonnen.

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

Nierenarterienstenose

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

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsartan-HCT sanofi-aventis behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht aktiviert ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie

Wie bei allen Vasodilatatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Nierenfunktionsstörungen

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

Die gleichzeitige Gabe von ARBS - einschließlich Valsartan - oder von ACEIS mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Leberinsuffizienz

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung sollten Thiazide nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da geringe Verschiebungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein hepatisches Koma auslösen können.

Vorgeschichte mit Angioödem

Angioödem, einschließlich Schwellung von Rachen und Glottis mit nachfolgender Atemwegsobstruktion und/oder Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge wurde bei Patienten unter Valsartan-Therapie berichtet; bei einigen dieser Patienten trat ein Angioödem in der Vorgeschichte in Verbindung mit der Gabe anderer Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, auf. Valsartan-HCT sanofi-aventis sollte bei Patienten, bei denen es unter Behandlung zu einem Angioödem kommt, unverzüglich abgesetzt werden und Valsartan-HCT sanofi-aventis sollte auch nicht wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemischer Lupus erythematodes

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

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Thiazide können die 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 Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht ist geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Akutes Engwinkel-Glaukom

Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid, das mit einer spezifischen Reaktion assoziiert wird, durch welche eine akute vorübergehende Myopie und ein akutes Engwinkel-Glaukom hervorgerufen werden können. Zu den Symptomen zählen akut eintretende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die in der Regel innerhalb von Stunden bis zu einer Woche nach Beginn der Arzneimittelgabe auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkel-Glaukom kann dauerhaften Sehverlust verursachen.

Die Erstbehandlung besteht darin, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Es muss eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkel-Glaukoms können eine Vorgeschichte mit Sulfonamid oder Penicillin-Allergie sein.

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 Gabe von Aliskiren in Kombination mit Valsartan-HCT sanofi-aventis ist kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel (dieser Mangel wurde in bestimmten Bevölkerungsgruppen von Laponia beobachtet) oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Dieses Arzneimittel enthält Hydrochlorothiazid. Die Anwendung von Valsartan–HCT sanofi-aventis kann bei Doping-Kontrollen 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 ACE-Hemmern und Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da keine Therapieerfahrungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit
Anderen Antihypertensiva

Valsartan-HCT sanofi-aventis kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft erstärken (z. B. Guanethidinum, Methyldopa, Vasodilatatoren ACEI, ARBs, Betablocker, Kalziumantagonisten und DRIs).

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika Die klinische Bedeutung dieser Wirkung ist nicht klar und ausreichend abgeklärt, um die Anwendung dieser Arzneimittel 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-IIRezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Valsartan-HCT sanofi-aventis 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-Systems (RAS) mit ARBs, ACEIs oder Aliskiren

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von ARBs, einschließlich Valsartan, und anderen Wirkstoffen, die das RAAS blockieren, wie ACEIs oder Aliskiren (siehe Abschnitt 4.4).
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) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).
Gleichzeitige Anwendung von Angiotension-Rezeptorantagonisten (ARBs) - einschließlich Valsartan- oder von Angiotensin-konvertierenden Enzym-Inhibitoren (ACEIs) mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) ist kontraindiziert (Siehe Abschnitt 4.3).

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für
Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können

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

Transporter

In-vitro-Daten zeigen, dass Valsartan ein Substrat der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/ OATP1B3 und des hepatischen Effluxtransporters MRP2 ist. Die klinische Relevanz von diesem Ergebnis ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Aufnahmetransporters (z. B. Rifampin, Ciclosporin) oder Effluxtransporters (z. B. Ritonavir) können die systemische Exposition gegenüber Valsartan erhöhen. Lassen Sie entsprechende Vorsicht bei Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Medikamenten walten.

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-HCT sanofi-aventis in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Vorsicht ist geboten, bei der gemeinsamen Anwendung mit Arzneimittel, die Kaliumwerte im im Serum beeinträchtigen

Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Verabreichung von kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, ACTH, 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können

Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht verabreicht werden, wenn es zusammen mit Arzneimitteln, insbesondere Klasse Ia und III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika angewendet wird, die Torsades de Pointes verursachen.

Arzneimittel, die den Natriumspiegel beeinflussen

Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika intensiviert werden. Vorsicht ist bei langfristiger Anwendung dieser Medikamente angeraten.

Digitalis-Glykoside

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika mit Kalziumsalzen verursacht möglicherweise eine Hyperkalzämie bei Patienten, die dafür prädisponiert sind (z. B. Hyperparathyreoidismus, Bösartigkeit oder Vitamin-D-vermittelte Erkrankungen durch einen Anstieg der tubulären Resorption von Kalzium.

Calciumsalze 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.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.
Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

Beta-Blocker 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.

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

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

Anticholinergika und andere die Magenmotilität beeinträchtigende Medikamente

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Dagegen wird davon ausgegangen, dass Prokinetika wie Cisaprid möglicherweise die Bioverfügbarkeit der Thiazid Diuretika verringern.

Amantadin

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

Ionenaustauscherharze

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird von Cholestyramin oder Colestipol reduziert. Dies könnte in subtherapeutischen Wirkungen von Thiazid-Diuretika resultieren. Die Dosierung von Hydrochlorothiazid und Harz ist allerdings so abzustufen, dass Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4 bis 6 Stunden nach Anwendung der Harze verabreicht wird. Dies würde die Wechselwirkung eventuell minimieren.

Zytotoxische Substanzen

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

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

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

Ciclosporin

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

Alkohol, Barbiturate und Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch eine blutdrucksenkende Wirkung (z. B. durch Reduzierung der sympathischen ZNS-Aktivität oder durch direkte vasodilatatorische Wirkung) haben, verstärkt möglicherweise eine orthostatische Hypotonie.

Methyldopa
Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.
Jodhaltige 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 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Datenlage hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters ist nicht schlüssig. Eine geringfügige Zunahme des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko durch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen eine toxische Wirkung auf den Fetus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt (siehe auch Abschnitt 5.3).
Sollte ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester eine Exposition gegenüber AIIRAs erfolgt sein, so wird eine Ultraschalluntersuchung zur Überprüfung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Neugeborene, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Hydrochlorothiazid
Es gibt wenige Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimesters. Studien an Tieren sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters den Blutfluss zwischen Fötus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen.
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 HCT sanofi-aventis 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-HCT sanofi-aventis auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien und Laborbefunde, die unter Valsartan plus Hydrochlorothiazid häufiger als unter Placebo auftraten, sowie Einzelfallberichte nach Markteinführung sind nachfolgend nach Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Unerwünschte Wirkungen, von denen bekannt ist, dass sie mit den Einzelsubstanzen auftreten können, aber in klinischen Studien nicht aufgetreten sind, können auch während der Behandlung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten.
Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Tabelle 1: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 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 Lungenödeme
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr selten: Diarrhö
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Myalgie
Sehr selten: Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen
Gelegentlich: Ermüdungserscheinungen
Untersuchungen
Nicht bekannt: Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs, Neutropenie
Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen
Unerwünschte Ereignisse, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Valsartan/Hydrochlorothiazid sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.
Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Andere Überempfindlichkeits- bzw. allergische Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Anstieg des Serumkaliumspiegels, Hyponaträiämie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Vertigo
Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Abdominale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: Erhöhung der Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: Angioödem, Hautausschlag, Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenversagen
Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als der in Valsartan/ Hydrochlorothiazid verordnet. Die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse 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, Knochenmarkinsuffizienz
Nicht bekannt: Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosen)
Häufig: Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie,

Selten: Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glykosurie und Verschlimmerung des diabetischen Stoffwechselzustandes
Sehr selten: Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems
Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie
Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen
Nicht bekannt: Akutes Engwinkel-Glaukom
Herzerkrankungen
Selten: Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen
Häufig: Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten: Verstopfung, gastrointestinale Beschwerden, Durchfall
Sehr selten: Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht
Erkrankungen der Niere und Harnwege
Nicht bekannt: Renale Dysfunktion, 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: Muskelspasmus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Nicht bekannt: Pyrexie, Asthenie
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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.
Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 Hydochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Somnolenz, Volumenmangel und Elektrolytstörungen, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen verbunden sind.
Behandlung
Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte.
Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden.
Valsartan kann aufgrund seiner starken Plasmabindung nicht durch Hämodialyse eliminiert werden, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika;
ATC-Code: C09D A03.

Valsartan/Hydrochlorothiazid

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 randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design
wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/disatolische 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%).

In kontrollierten Studien mit Valsartan + Hydrochlorothiazid wurden dosisabhängig ein Absinken der Kaliumspiegel beobachtet. Erniedrigte Serumkaliumspiegel 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 20.000fach stärker als die für den AT2-Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

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

Die Gabe von Valsartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu ,beeinflussen. Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Bei wiederholter Gabe wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt während der Langzeittherapie erhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.

Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die MARVAL-(Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/einmal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5–10 mg/1einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin <120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert (p < 0,001), und zwar unter Valsartan um 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 bis -19,1) und um etwa 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen. Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20 bis 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% CI: 22 bis 47%) und um 44% unter Valsartan 320 mg (95% CI: 31 bis 54%) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET” [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D” [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET“–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie 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.

Ausscheidung

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik (t½ α <1 h und t½ß 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 (tmax ca. 2 Stunden Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Hydrochlorothiazid-Resorption hat, wenn überhaupt, geringe klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.

Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40–70%), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 1,8-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Plasma- Eliminationshalbwertzeit bei Hydrochlorothiazid liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden in der terminalen Eliminationsphase. Es gibt keine Veränderung in der Kinetik von Hydrochlorothiazid durch wiederholte Dosierung und die Akkumulation ist minimal, wenn einmal täglich dosiert. Über >95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (GFR<30 ml/min) bzw. unter Dialyse liegen keine Erfahrungen mit Valsartan-HCT sanofi-aventis vor. Da Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.

Bei Nierenfunktionsstörung sind der mittlere Spitzenplasmaspiegel und die AUC-Werte von Hydrochlorothiazid erhöht und die Ausscheidungsrate ist reduziert. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ist eine 3-fache Zunahme beim AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet worden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist eine 8-fache Zunahme der AUC beobachtet worden. Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (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 Abschnitt 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 ombination 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 Dosen bei Ratten sind etwa 0,9 bzw. 3,5-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. Diese Dosen bei Krallaffen sind etwa 0,3 bzw. 1,2-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. (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 Dosen bei Ratten sind etwa 3,0 bzw. 12-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. Diese Dosen bei Krallaffen sind etwa 0,9 bzw. 3,5-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. (Unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Bei Krallenaffen kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten Arteriolen in der Niere hervor (bei Ratten bei 600 + 188 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- und 3,5fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m^2-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/m^2-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

Tabletten-Kern:

Mikrokristalline Cellulose,
hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid,
Sorbitol (E 420),
Magnesiumcarbonat,
vorverkleisterte Maisstärke,
Povidon K-30,
Natriumstearylfumarat,
Natriumlaurylsulfat,
Crospovidon (Kollidon CL).

Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Talk,
Macrogol 6000,
Indigokarmin (E132),
gelbes und braunes Eisenoxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/PE/PVDC (Triplex)/ Aluminium Blisterpackung.
Packungsgrößen: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98, 100, 280 (20 x 14 und 10 x 28)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer
1–30826

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
12. Oktober 2011

10. Stand der Information
September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), Anurie.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptorantagonisten (ARB) - einschließlich Valsartan - oder von Angiotensin-konvertierenden Enzym-Inhibitoren (ACEI) mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Änderungen der Serumelektrolyte
Valsartan
Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

Hydrochlorothiazid
Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle der Serum-Kalium-Spiegel wird empfohlen. Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und 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 Diuretikatherapie 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-HCT sanofi- aventis eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan-HCT sanofi-aventis 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. Bei Untersuchungen von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach Herzinfarkt sollte immer die Nierenfunktion überprüft werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz wurde die Verabreichung von Valsartan-HCT sanofi-aventis nicht begonnen.
Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Valsartan-HCT sanofi-aventis infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Valsartan-HCT sanofi-aventis sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.
Nierenarterienstenose
Valsartan-HCT sanofi-aventis sollte bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serum-Kreatinin-Werte bei diesen Patienten erhöhen können.
Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsartan-HCT sanofi-aventis behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht aktiviert ist.
Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie
Wie bei allen Vasodilatatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.
Nierenfunktionsstörungen
Bei einer Kreatinin-Clearance von $\geq$30 ml/min ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verabreichung von Valsartan-HCT sanofi- aventis an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel im Serum empfohlen.
Die gleichzeitige Gabe von ARBS - einschließlich Valsartan - oder von ACEIS mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
Nierentransplantation
Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid bei Patienten vor, die sich vor Kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.
Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsartan-HCT sanofi-aventis mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung sollten Thiazide nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da geringe Verschiebungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein hepatisches Koma auslösen können.
Vorgeschichte mit Angioödem
Angioödem, einschließlich Schwellung von Rachen und Glottis mit nachfolgender Atemwegsobstruktion und/oder Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge wurde bei Patienten unter Valsartan-Therapie berichtet; bei einigen dieser Patienten trat ein Angioödem in der Vorgeschichte in Verbindung mit der Gabe anderer Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, auf. Valsartan-HCT sanofi-aventis sollte bei Patienten, bei denen es unter Behandlung zu einem Angioödem kommt, unverzüglich abgesetzt werden und Valsartan-HCT sanofi-aventis sollte auch nicht wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).
Systemischer Lupus erythematodes

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

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Thiazide können die 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 Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht ist geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

Akutes Engwinkel-Glaukom

Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid, das mit einer spezifischen Reaktion assoziiert wird, durch welche eine akute vorübergehende Myopie und ein akutes Engwinkel-Glaukom hervorgerufen werden können. Zu den Symptomen zählen akut eintretende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die in der Regel innerhalb von Stunden bis zu einer Woche nach Beginn der Arzneimittelgabe auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkel-Glaukom kann dauerhaften Sehverlust verursachen.

Die Erstbehandlung besteht darin, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Es muss eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkel-Glaukoms können eine Vorgeschichte mit Sulfonamid oder Penicillin-Allergie sein.

Doppelblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es wurden Hypotonie, kurz anhaltende Bewusstlosigkeit, Schlaganfall, Hyperkaliämie und Änderungen der Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) bei anfälligen Menschen berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel kombiniert werden, die dieses System beeinträchtigen. Die Doppelblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch die Kombination von Aliskiren mit einem Angiotensin-konvertierenden-Enzym-Inhibitor (ACEI) oder einem Angiotensin-II- Rezeptor-Blocker (ARB) wird nicht empfohlen.

Die Gabe von Aliskiren in Kombination mit Valsartan-HCT sanofi-aventis ist kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten diese Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lapp-Lactose-Mangel (diese Mangel wurde in bestimmten Bevölkerungsgruppen von Laponia beobachtet) oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Hydrochlorothiazid. Die Anwendung von Valsartan–HCT sanofi-aventis kann bei Doping-Kontrollen 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 ACE-Hemmern und Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da keine Therapieerfahrungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit
Anderen Antihypertensiva
Valsartan-HCT sanofi-aventis kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft erstärken (z. B. Guanethidinum, Methyldopa, Vasodilatatoren ACEI, ARBs, Betablocker, Kalziumantagonisten und DRIs).
Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)
Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika. Die klinische Bedeutung dieser Wirkung ist nicht klar und ausreichend abgeklärt, um die Anwendung dieser Arzneimittel 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- IIRezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Valsartan-HCT sanofi-aventis 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
Doppelblockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit ARBs, ACEIs oder Aliskiren
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von ARBs, einschließlich Valsartan, und anderen Wirkstoffen, die das RAAS blockieren, wie ACEIs oder Aliskiren (siehe Abschnitt 4.4).
Gleichzeitige Anwendung von Angiotension-Rezeptorantagonisten (ARBs) - einschließlich Valsartan - oder von Angiotensin-konvertierenden Enzym-Inhibitoren (ACEIs) mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) ist kontraindiziert (Siehe Abschnitt 4.3).
Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für
Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können
Wenn ein die Kaliumspiegel beeinflussendes Arzneimittel in kombinierter Anwendung mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Plasma-Kaliumspiegels empfohlen.
Transporter
In-vitro-Daten zeigen, dass Valsartan ein Substrat der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Effluxtransporters MRP2 ist. Die klinische Relevanz von diesem Ergebnis ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Aufnahmetransporters (z. B. Rifampin, Ciclosporin) oder Effluxtransporters (z. B. Ritonavir) können die systemische Exposition gegenüber Valsartan erhöhen. Lassen Sie entsprechende Vorsicht bei Beginn oder Beendigung der gleichzeitigen Behandlung mit solchen Medikamenten walten.
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-HCT sanofi-aventis in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).
Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid
Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit Arzneimittel, die Kaliumwerte im im Serum beeinträchtigen
Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Verabreichung von. Kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, ACTH, 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 (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können
Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht verabreicht werden, wenn es zusammen mit Arzneimitteln, insbesondere Klasse Ia und III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika angewendet wird, die Torsades de Pointes verursachen.
Arzneimittel, die den Natriumspiegel beeinflussen
Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika intensiviert werden. Vorsicht ist bei langfristiger Anwendung dieser Medikamente angeraten.
Digitalis-Glykoside
Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika mit Kalziumsalzen verursacht möglicherweise eine Hyperkalzämie bei Patienten, die dafür prädisponiert sind (z. B. Hyperparathyreoidismus, Bösartigkeit oder Vitamin-D-vermittelte Erkrankungendurch), einen Anstieg der tubulären Resorption von Kalzium.
Calciumsalze 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.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

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

Beta-Blocker 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.

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

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

Anticholinergika und andere die Magenmotilität beeinträchtigende Medikamente

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Dagegen wird davon ausgegangen, dass Prokinetika wie Cisaprid möglicherweise die Bioverfügbarkeit der Thiazid Diuretika verringern.

Amantadin

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

Ionenaustauscherharze

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird von Cholestyramin oder Colestipol reduziert. Dies könnte in subtherapeutischen Wirkungen von Thiazid-Diuretika resultieren. Die Dosierung von Hydrochlorothiazid und Harz ist allerdings so abzustufen, dass Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4 bis 6 Stunden nach Anwendung der Harze verabreicht wird. Dies würde die Wechselwirkung eventuell minimieren.

Zytotoxische Substanzen

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

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)

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

Ciclosporin

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

Alkohol, Barbiturate und Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch eine blutdrucksenkende Wirkung (z. B. durch Reduzierung der sympathischen ZNS-Aktivität oder durch direkte vasodilatatorische Wirkung) haben, verstärkt möglicherweise eine orthostatische Hypotonie.

Methyldopa

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

Jodhaltige 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 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Datenlage hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters ist nicht schlüssig. Eine geringfügige Zunahme des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko durch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der

Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen eine toxische Wirkung auf den Fetus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt (siehe auch Abschnitt 5.3).
Sollte ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester eine Exposition gegenüber AIIRAs erfolgt sein, so wird eine Ultraschalluntersuchung zur Überprüfung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Neugeborene, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt wenig Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimesters. Studien an Tieren sind unzureichend. Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters den Blutfluss zwischen Fötus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen.

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 – HCT sanofi-aventis 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-HCT sanofi-aventis auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien und Laborbefunde, die unter Valsartan plus Hydrochlorothiazid häufiger als unter Plazebo auftraten, sowie Einzelfallberichte nach Markteinführung sind nachfolgend nach Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Unerwünschte Wirkungen, von denen bekannt ist, dass sie mit den Einzelsubstanzen auftreten können, aber in klinischen Studien nicht aufgetreten sind, können auch während der Behandlung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten.
Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 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 Lungenödeme

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr selten: Diarrhö

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Myalgie
Sehr selten: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen
Gelegentlich: Ermüdungserscheinungen

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

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

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan

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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Anstieg des Serumkaliumspiegels, Hyponatriämie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Vertigo

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Abdominale Schmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: Erhöhung der Leberfunktionswerte

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenversagen

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als der in Valsartan/Hydrochlorothiazid verordnet. Die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse 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, Knochenmarkinsuffiziens

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt: Aplastische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosen)
Häufig: Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie
Selten: Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glykosurie und Verschlimmerung des diabetischen Stoffwechselzustandes
Sehr selten: Hypochlorämische Alkalose

Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems
Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen
Nicht bekannt: Akutes Engwinkel-Glaukom

Herzerkrankungen
Selten: Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen
Häufig: Orthostatische Hypotonie

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag

Selten: Photosensibilisierung
Sehr selten: Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
Nicht bekannt: Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: Muskelspasmus

Erkrankungen der Niere und Harnwege
Nicht bekannt: Renale Dysfunktion, akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: Impotenz

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

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 über das

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
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 Hydochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Somnolenz, Volumenmangel und Elektrolytstörungen, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen verbunden sind.

Behandlung
Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte. Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden.
Valsartan kann aufgrund seiner starken Plasmabindung nicht durch Hämodialyse eliminiert werden, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika; ATC-Code: C09D A03.

Valsartan/Hydrochlorothiazid
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 beiden Kombinationen 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 and 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%).
Ineiner randomisierten, doppel-blinden, plazebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/disatolische 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%) und 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Placebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien, z.B. mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid (41%), 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).
In kontrollierten Studien mit Valsartan + Hydrochlorothiazid wurden dosisabhängig ein Absinken der Kaliumspiegel beobachtet. Erniedrigte Serumkaliumspiegel 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 20.000fach stärker als die für den AT2-Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.
Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten mit Husten nicht zu rechnen. In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6% vs. 7,9%). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5%, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0% und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5% der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).
Die Gabe von Valsartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4 bis
6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Bei wiederholter Gabe wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt während der Langzeittherapie erhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.
Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.
Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die MARVAL-(Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/einmal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5–10 mg/1einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/ min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin <120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ($p < 0,001$), und zwar unter Valsartan um 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 bis – 19,1) und um etwa 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen. Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 and 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% CI: 22 bis 47%) und um 44% unter Valsartan 320 mg (95% CI: 31 bis 54%) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

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 (Cmax) 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.

Ausscheidung

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{½α}$ <1 h und $t_{½ß}$ 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 (tmax ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Hydrochlorothiazid-Resorption hat, wenn überhaupt, geringe klinischen Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.

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

Elimination

Hydrochlorothiazid wird überwiegend unverändert ausgeschieden. Die Plasma- Eliminationshalbwertzeit bei Hydrochlorothiazid liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden in der terminalen Eliminationsphase. Es gibt keine Veränderung in der Kinetik von Hydrochlorothiazid durch wiederholte Dosierung und die Akkumulation ist minimal, wenn einmal täglich dosiert. Über >95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Nierenfunktionsstörungen
Bei der empfohlenen Dosierung von Valsartan-HCT sanofi-aventis ist bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 bis 70 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.
Für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) bzw. unter Dialyse liegen keine Erfahrungen mit Valsartan-HCT sanofi-aventis vor. Da Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.
Bei Nierenfunktionsstörung sind der mittlere Spitzenplasmaspiegel und die AUC-Werte von Hydrochlorothiazid erhöht und die Ausscheidungsrate ist reduziert. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz ist eine 3-fache Zunahme beim AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet worden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist eine 8-fache Zunahme der AUC beobachtet worden. Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (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 Abschnitt 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 Dosen bei Ratten sind etwa 0,9 bzw. 3,5-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. Diese Dosen bei Krallaffen sind etwa 0,3 bzw. 1,2-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. (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 Dosen bei Ratten sind etwa 3,0 bzw. 12-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. Diese Dosen bei Krallaffen sind etwa 0,9 bzw. 3,5-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid. (Unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).
Bei Krallenaffen kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten Arteriolen in der Niere hervor (bei Ratten bei 600 + 188 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- und 3,5fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m^2-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 ACEHemmern 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/m^2-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

Tabletten-Kern:

Mikrokristalline Cellulose,
hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid,
Sorbitol (E 420),
Magnesiumcarbonat,
vorverkleisterte Maisstärke,
Povidon K-30,
Natriumstearylfumarat,
Natriumlaurylsulfat,
Crospovidon (Kollidon CL)

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat,
Hypromellose,
Talk,
Macrogol 6000,
Indigokarmin (E132),
gelbes und braunes Eisenoxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC (Triplex)/ Aluminium Blisterpackung.
Packungsgrößen: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98, 100, 280 (20 x 14 und 10 x 28)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Str. 10
1220 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–30826

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

12. Oktober 2011

10. Stand der Information

September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.