# Valsabene comp 160 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette.
Braune, längliche Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe (Größe: ca. 5,6 x 14,2 mm).
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.
Die fixe Kombination Valsabene comp 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 Valsabene comp 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 Valsabene comp sollte nach Behandlungsbeginn überprüft werden. Falls der Blutdruck nicht kontrolliert ist, kann die Dosis durch Erhöhung einer der beiden Komponenten bis zu einer maximalen Dosis von 320 mg/25 mg Valsartan/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.

***Spezielle Patientengruppen***

***Patienten mit Nierenfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate ≥30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Valsabene comp bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/ min) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

***Patienten mit Leberfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan pro Tag nicht übersteigen. (siehe Abschnitt 4.4). Es ist keine Dosisanpassung von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz erforderlich. Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Valsabene comp bei Patienten mit schweren
Leberfunktionsstörungen oder mit Leberzhirrose und Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

***Ältere Patienten***

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

***Kinder und Jugendliche***

Valsabene comp wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

***Art der Anwendung***

Valsabene comp kann mit oder ohne eine Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), Anurie.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsabene comp 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 Valsabene comp eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsabene comp auszugleichen.
***Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder anderen Zuständen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems***
Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens), wurde die Behandlung mit ACE-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/ oder Tod. Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder Post- Myokardinfarkt sollte immer eine Bewertung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Valsabene comp bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.
Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Valsabene comp infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Valsabene comp sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.
***Nierenarterienstenose***
Valsabene comp sollte bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serumkreatinin-Werte bei diesen Patienten erhöhen können.
***Primärer Hyperaldosteronismus***
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsabene comp 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 Valsabene comp an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel im Serum empfohlen.
***Nierentransplantation***
Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsabene comp bei Patienten vor, die sich vor Kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.
***Leberinsuffizienz***
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsabene comp mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Thiazide sollten nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder progressiver Lebererkrankung angewendet werden, da bereits geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes zu einem Leberkoma führen könnten.
***Historie von Angioödemen***
Angioödeme, inklusive Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege hervorrufen und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge, wurde bei Patienten berichtet, die mit Valsartan behandelt wurden; bei einigen dieser Patienten traten Angioödeme schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. Valsabene comp
sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödeme entwickeln und Valsabene comp sollte dann nicht erneut verabreicht werden.
***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***

Die Behandlung mit einem AT-II-Blocker sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AT-II-Blocker nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem AT-II-Blocker sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 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 Engwinkelglaukom***

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde in Verbindung gebracht mit einer idiosynkratischen Reaktion mit daraus resultierender akuter transienter Myopie und akutem Engwinkelglaukom. Die Symptome beinhalten akuten Beginn abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten üblicherweise innerhalb von Stunden bis zu einer Woche nach Therapiebeginn auf. Unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die erste Behandlung ist Hydrochlorothiazid so schnell als möglich abzusetzen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn der intraokuläre Druck unkontrollierbar bleibt. Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese 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.

## 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 Serumlithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da die renale Clearence von Lithium durch Thiazide vermindert wird, kann sich das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Valsartan/Hydrochlorothiazid wahrscheinlich weiter erhöhen. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serumlithium- Konzentration empfohlen.

***Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit***

***Anderen Antihypertensiva***

Valsabene comp kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. Guanethidin, Methyldopa, Vasodilatatoren, ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und direkte Renin- Inhibitoren [DRI]).

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

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika. Die klinische Signifikanz dieses Effekts ist ungewiss und nicht so ausgeprägt, um deren Anwendung auszuschließen.

***Nicht steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs), einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag) und nicht selektiven NSAIDs***

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Valsabene comp und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

***Wechselwirkungen mit Valsartan***

***Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit AIIRAs, ACE-Hemmern oder Aliskiren***

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

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

***Keine Wechselwirkungen***

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden keine klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden mit Valsartan angewendeten Substanzen gefunden: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indomethacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid. Digoxin und Indomethacin können mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Valsabene comp in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

***Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid***

***Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit***

Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Verabreichung mit kaliuretischen Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylate erhöht werden.

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

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

Wegen des Risikos einer Hypokalämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsades de Pointes auslösen können, im speziellen Klasse-IA- Antiarrhythmika und Klasse- III- Atiarrhythmika und einige Antipsychotika.

***Arzneimittel, die den Serumnatriumspiegel beinflussen***

Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika usw. verstärkt werden. Vorsicht ist angezeigt bei Langzeitverabreichung dieser Arzneimittel.

***Digitalis-Glykoside***

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

***Calciumsalze und Vitamin D***

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Diuretika vom Thiazid-Typ mit Calciumsalzen kann bei Patienten mit einer Prädisposition für Hyperkalziämie(z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder durch Vitamin D herbeigeführte Zustände) durch Verstärkung der tubulären Calcium-Rückresorption zu einer Hyperkalziämie führen.

***Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)***

Thiaziden können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforder-

lich 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 Arzneimittel, die die Magenmotilität beeinflussen***

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Umkehrschluss wird angenommen, dass prokinetische Arzneimittel, wie Cisaprid, die Bioverfügbarkeit von Diuratika vom Thiazid-Typ senken können.

***Amantadin***

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

***Ionenaustauscherharze***

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist durch Colestyramin und Colestipol verringert. Dies könnte zu subtherapeutischen Wirkungen der Thiazid-Diuretika führen.
Eine gestaffelte Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauschharzen, so dass
Hydrochlorothiazid zumindest 4 Stunden vor und 4-6 Stunden nach der Verabreichung von Ionenaustauschharzen verabreicht wird, könnte jedoch möglicherweise die Wechselwirkung verringern.

***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 oder Narkotika***

Die gleichzeitige Verabreichung von Thiaziddiuretika mit Substanzen, die ebenfalls eine Blutdruck senkende Wirkung haben (z.B. durch Reduktion der sympathischen Aktivität des Zentralnervensystems oder direkte vasodilatatorische Wirkung), kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

***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 Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

***Valsartan***

Die Anwendung von AT-II-Blockern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AT-II-Blockern ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da derzeit keine kontrollierten epidemiologischen Daten über das Risiko der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (AT-II-Blocker) verfügbar sind, könnte ein ähnliches Risiko für diese Arzneimittelklasse bestehen.
Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AT-II-Blocker nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem AT-II-Blocker sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AT-II-

Blocker während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Sollte eine Exposition mit einem AT-II-Blocker im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AT-II-Blocker eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden.

***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 ist keinerlei Information über die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit vorhanden. Hydrochlorothiazid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird die Anwendung von Valsabene comp während der Stillzeit nicht empfohlen. Es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Valsabene comp 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 und Beschwerden am Verabreichungsort*** | |

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

***Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen***

Unerwünschte Ereignisse, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Valsabene comp 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,bullöse Dermatitis 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 Valsabene comp 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, Knochenmarksversagen |
| Nicht bekannt: | Aplastische Anämie |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | |
| Sehr selten: | Überempfindlichkeitsreaktionen |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | |
| Sehr häufig: | Hypokaliämie, erhöhte Blutfette (hauptsächlich bei höheren Dosen) |
| Häufig: | Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie |
| Selten: | Hyperkalziämie, Hyperglycämie, Glykosurie und Verschlechterung des metabolischen Diabetesstatus |
| Sehr selten: | Hypochlorämischer Alkalose |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | |
| Selten: | Depression, Schlafstörungen |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | |
| Selten: | Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie |
| ***Augenerkrankungen*** | |
| Selten: | Beeinträchtigung des Sehvermögens |
| Nicht bekannt: | Akutes Engwinkelglaukom |
| ***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, Diarrhoe |
| Sehr selten: | Pankreatitis |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | |
| Selten: | Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | |
| Nicht bekannt: | Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | |
| Häufig: | Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag |
| Selten: | Photosensibilisierung |
| Sehr selten: | Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes |
| Nicht bekannt: | Erythema multiforme |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | |
| Nicht bekannt: | Pyrexie, Asthenie |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | |
| Nicht bekannt: | Muskelkrämpfe |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*** | |
| Häufig: | Impotenz |

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
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 werden kann.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-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 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 sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/ 11,9 mmHg) wie auch mit der Kombination 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%).
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 den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um ≥10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) bzw. 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Placebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).
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 $AT_1$-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der $AT_1$-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten $AT_2$-Rezeptor, der die Wirkung des $AT_1$-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den $AT_1$-Rezeptor aus. Seine Affinität für den $AT_1$-Rezeptor ist ungefähr 20.000fach stärker als die für den $AT_2$-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 bis 160 mg/einmal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5 – 10 mg/einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin <120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ($p <0,001$), und zwar unter Valsartan um 42% (-24,2 µg/min; 95% 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 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.

***Andere: Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)***

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

***Hydrochlorothiazid***

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den $Na^+Cl^-$-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des $Na^+Cl^-$-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der $Cl^-$-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasmarenin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serumkalium-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 ($t_{½α}$ <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 ($t_{max}$ ca. 2 Stunden). Die Erhöhung der mittleren AUC ist linear und im therapeutischen Bereich dosisproportional.

Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Resorption von Hydrochlorothiazid hat, falls vorhanden, nur geringe klinische Signifikanz. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe beträgt 70%.

***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 hauptsächlich unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Bei wiederholter Verabreichung gibt es keine Veränderung der Kinetik von Hydrochlorothiazid und bei einmal täglicher Verabreichung ist die Kumulation minimal. Über 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

***Spezielle Patientengruppen***

***Ältere Patienten***

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

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

***Nierenfunktionsstörungen***

Bei der empfohlenen Dosierung von Valsabene comp 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 Valsabene comp vor. Da Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspitzenspiegel und die AUCvon Hydrochlorothiazid erhöht und die Ausscheidung über den Harn ist reduziert, Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffienz wurde ein 8-facher Anstieg der AUC beobachtet.

Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (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. 2fach erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zur Anwendung von Valsartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3). Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die bei den Untersuchungen zur chronischen Toxizität durch die Kombination hervorgerufenen Veränderungen dürften vor allem durch die Valsartan-Komponente ausgelöst worden sein. Das toxikologische Zielorgan war die Niere, wobei Krallenaffen empfindlicher reagierten als Ratten. Die Kombination verursachte, vermutlich über Veränderungen der renalen Hämodynamik, Nierenschäden (Nephropathien mit tubulärer Basophilie, Erhöhungen des Plasmaharnstoffs, des Plasmakreatinins und des Serumkaliums, Zunahme des Urinvolumens und der Elektrolyte im Urin, bei Ratten ab 30 mg/kg/Tag Valsartan + 9 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid, bei Krallenaffen ab 10 + 3 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m$^2$-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,3- bis 1,2fachen 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).
Hohe Dosierungen der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid verursachten eine Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, bei Ratten ab 100 + 31 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 3,0- bis 12fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m$^2$-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 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).
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. Die bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 18- bzw. 73fachen 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

***Tablettenkern:***
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K-30)
Magnesiumstearat
***Filmüberzug:***
Poly(vinyl)alkohol (partiell hydrolysiert)
Macrogol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, rot (E 172)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Eisenoxid, schwarz (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

***Blister***
27 Monate
***Flasche***
3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**
Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
***Packungsgrößen:*** 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 280 Filmtabletten.
Flaschen (HDPE) mit weißer Verschlusskappe (PP).
***Packungsgrößen:*** 100, 500 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**
Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

**8. Zulassungsnummer**
1–29335

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**
2. Juli 2010/ 27. November 2014

**10. Stand der Information**
Juni 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig.