Valsartan/HCT ratiopharm 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 0,029 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Rosa, runde Filmtablette, mit der Prägung “93” auf einer Seite und “7428” auf der anderen Seite der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination von Valsartan/Hydrochlorothiazid 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 ratiopharm 80 mg/12,5 mg oder 160 mg/25 mg 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 ratiopharm 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 Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg 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 ratiopharm 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 ratiopharm bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR< 30 ml/min) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Diabetes mellitus

Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.1).

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 bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Hydrochlorothiazid-Dosis erforderlich. Aufgrund des Bestandteils Valsartan ist Valsartan/HCT ratiopharm bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen oder biliärer Zirrhose und Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Personen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der im 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).
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/HCT ratiopharm 80 mg/12,5 mg Filmtabletten mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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 ratiopharm eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan/HCT ratiopharm auszugleichen.

Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder andere Zustände 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-Myokard-Infarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Valsartan/HCT ratiopharm bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.

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

Nierenarterienstenose

Valsartan/HCT ratiopharm 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 Valsartan/HCT ratiopharm behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen Vasodilatatoren ist bei Patienten, mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (HOCM) 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 ratiopharm an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel im Serum empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von ARBs, einschließlich Valsartan, oder von ACEIs mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 und 5.1).

Nierentransplantation

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsartan/HCT ratiopharm mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Thiazide sollten bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht eingesetzt werden, da geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein Leberkoma herbeiführen kann.

Angioödeme in der Vorgeschichte

Bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, wurde über Angioödeme, einschließlich Schwellung des Kehlkopfes und der Glottis, die zu einer Verengung der Luftwege und/oder Schwellung des Gesichtes, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge bewirken, berichtet. Bei einigen Patienten traten bereits vorher Angioödeme mit anderen Arzneimitteln, einschließlich ACE-Hemmern, auf.

Valsartan/Hydrochlorothiazid sollte sofort bei Patienten, die Angioödeme entwickeln, abgesetzt werden und Valsartan/Hydrochlorothiazid sollte nicht erneut 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).

Anti-Doping Test

Hydrochlorothiazid könnte ein positives analytisches Resultat bei Anti-Doping-Tests verursachen.

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 mit einer idiosynkratrischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome beinhalten ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen und diese treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch wie möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für ein Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte.

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.
Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110): Es kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen

Lithium

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

Vorsicht ist geboten bei gemeinsamer Anwendung

Andere Antihypertensiva

Valsartan/HCT ratiopharm kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. Guanethidin, Methyldopa, Vasodilatatoren ACE-Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, direkte Renin-Inhibitoren).

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)

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

Nicht-steroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (NSAIDs), einschließlich selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/HCT ratiopharm 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

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).
Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARBs), einschließlich Valsartan, oder von Angiotensin-Converting Enzyme-Inhibitoren (ACEIs) mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können
Wenn ein den Kaliumspiegel beeinflussendes Arzneimittel in kombinierter Anwendung mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine Kontrolle des Plasma-Kaliumspiegels empfohlen.

Transporter

In vitro-Daten zeigen, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Tansporters OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt. Die gleichzeitige Verabreichung von Inhibitoren des Uptake-Transporters (z.B. Rifampicin, Ciclosproin) oder Efflux-Transporters (z.B. Ritonavir) kann die systemische Exposition von Valsartan erhöhen. Bei Beginn oder bei Beendigung einer begleitenden Behandlung mit diesen Arzneimitteln ist entsprechende Vorsicht ist geboten.

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 ratiopharm in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Vorsicht ist geboten bei gemeinsamer Anwendung

Arzneimittel mit Auswirkung auf den Serumkaliumspiegel

Der hypokaliämische Effekt von Hydrochlorothiazid könnte aufgrund gleichzeitiger Gabe von kaliuretische 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 Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die Torsades de Pointes verursachen können
Wegen des Risikos einer Hypokalämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsades de Pointes auslösen können, besonders in Klasse Ia und Klasse III von Antiarrhythmika und einigen Antipsychotika.
Arzneimittel, die auf die Serum-Natrium-Spiegel wirken
Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika, etc., verstärkt werden. Bei Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
Digitalis-Glykoside
Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie und Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und Digitalis-bedingte 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 Serum-Calcium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika mit Calciumsalzen kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsortption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).
Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)
Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.
Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
Beta-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 von Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum- Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluss auf die Darmmotilität
Anticholinergika (Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
Amantadin
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
Ionenaustauscherharze
Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren.
Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
Zytotoxische Substanzen
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.
Nicht depolarisierende Skelettmuskelrelaxanzien (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 Gabe von Thazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z.B. durch Reduktion der sympathischen zentralen Aktivität des Nervensystems oder direkte Vasodilatation), 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 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 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte 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 ratiopharm 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 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 Schwindel und 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Myalgie
Sehr selten: Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen
Gelegentlich: Ermüdungserscheinungen
Untersuchungen
Nicht bekannt: Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoff- Stickstoffs, Neutropenie
Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen:
Unerwünschte Wirkungen, 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, Dermatitis bullosa, 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/HCT ratiopharm. 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, Knochenmarkversagen
Nicht bekannt Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig Hypokaliämie, erhöhte Blutfette (vor allem bei höheren Dosen)
Häufig Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie
Selten Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glukosurie, Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status
Sehr selten Hypochlorämische Alkalose
Psychiatrische Erkrankungen
Selten Depression, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems
Selten Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien
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 Niereninsuffizienz, 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 Fieber, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Österreich:
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: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika.
ATC-Code: C09DA03.
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 mm Hg) im Vergleich zu 12,5 mg (5,2/2,9 mm Hg) bzw. 25 mg (6,8/ 5,7 mm Hg) Hydrochlorothiazid beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mm Hg oder Reduktion ≥10 mm Hg) 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 mm Hg) im Vergleich zu 80 mg (3,9/ 5,1 mm Hg) bzw. 160 mg Valsartan (6,5/6,2 mm Hg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mm Hg oder Reduktion ≥10 mm Hg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51%) signifikant höher als unter 80 mg (36%) bzw. 160 mg (37%) Hydrochlorothiazid.
In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/ Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/ diastolische Blutdrucksenkung mit der Kombination Valsartan/ Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mm Hg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mm Hg) und zu 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mm Hg) bzw. 80 mg Valsartan (8,8/8,6 mm Hg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mm Hg oder Senkung um ≥10 mm Hg) 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 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 (80–160 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 mm Hg) 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.
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET” [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D” [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET“–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat.
Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Valsartan/Hydrochlorothiazid

Die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid wird bei gleichzeitiger Gabe mit Valsartan um ca. 30% reduziert. Die Kinetik von Valsartan wird bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid nicht nennenswert beeinflusst. Diese beobachtete Interaktion hat keinen Einfluss auf die gemeinsame Anwendung von Valsartan und Hydrochlorothiazid, weil in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die größer ist als jene der Einzelsubstanzen oder nach Placebo-Gabe.

Valsartan

Resorption

Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma in 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 23%. Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Exposition gegenüber Valsartan (gemessen anhand der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve = AUC) um etwa 40% und die Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) um etwa 50% verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan, nüchtern oder mit einer Mahlzeit, vergleichbar. Die Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne

Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Verabreichung beträgt im Steady-State etwa 17 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Valsartan im Gewebe nicht ausgiebig verteilt. Valsartan wird stark an Serumproteine (94–97%), vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation

Valsartan wird nicht in hohem Maße einer Biotransformation unterzogen, da sich nur etwa 20% der Dosis als Metaboliten wiederfinden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10% der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination

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

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig 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 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95% der resorbierten Hydrochlorothiazid- Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

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.

Nierenfunktionsstörung

Bei der empfohlenen Dosierung von Valsartan/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit einer glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 30 – 70 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) bzw. bei Patienten unter Dialyse liegen keine Erfahrungen mit Valsartan/Hydrochlorothiazid vor. Valsartan wird stark an Plasmaproteine gebunden und kann durch Dialyse nicht eliminiert werden, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.

Bei Niereninsuffizient sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

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 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 Renin-Freisetzung mit Stimulation der Renin-produzierenden Zellen) hervorgerufen zu werden und treten auch bei ACE-Hemmern auf. Für die Anwendung therapeutischer Dosierungen von Valsartan beim Menschen scheinen diese Befunde keine Relevanz zu haben.
Die Kombination Valsartan/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

hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei,
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A),
Crospovidon,
Mikrokristalline Cellulose,
Maisstärke,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug

Hypromellose,
Macrogol 8000,
Talkum,
Titandioxid (E 171),
Gelborange S (E 110),
Eisenoxid rot (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PE/PVdC–Aluminium Blisterpackungen.

Packungsgrößen:

1, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Tabletten.

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

1–27777

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Oktober 2008 / 18. Juni 2013

10. Stand der Information

Jänner 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.