

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Valsartan-comp PUREN 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan-comp PUREN 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan-comp PUREN 160 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valsartan-comp PUREN 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid als Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat.

Valsartan-comp PUREN 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid als Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat.

Valsartan-comp PUREN 160 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid als Wirkstoffe.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Valsartan-comp PUREN 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Hellorangefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „I“ auf der einen Seite und „61“ auf der anderen Seite.
Die Größe beträgt 13 mm x 6,5 mm.

Valsartan-comp PUREN 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Dunkelrote, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „I“ auf der einen Seite und „62“ auf der anderen Seite.
Die Größe beträgt 17,5 mm x 8,7 mm.

Valsartan-comp PUREN 160 mg/25 mg Filmtabletten

Orangebraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „I“ auf der einen Seite und „63“ auf der anderen Seite.
Die Größe beträgt 17,5 mm x 8,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination Valsartan-comp PUREN ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette Valsartan-comp PUREN pro Tag. Eine Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen wird empfohlen. In jedem Fall sollte eine Titration zur nächsthöheren Dosis mit den Einzelsubstanzen erfolgen, um das Risiko einer Hypotonie bzw. anderer Nebenwirkungen zu verringern.

Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten, deren Blutdruck unter einer Monotherapie mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid 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 (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die klinische Wirkung von Valsartan/Hydrochlorothiazid 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.

Die antihypertensive Wirkung tritt in der Regel innerhalb von 2 Wochen ein. 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 berücksichtigt werden.

Art der Anwendung

Valsartan-comp PUREN kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten mit Wasser geschluckt werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen der Hydrochlorothiazid-Komponente ist Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz:

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

Ältere Patienten:

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche:

Valsartan/Hydrochlorothiazid wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamid-Derivate 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, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan-comp PUREN 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 den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Der Kaliumspiegel ist entsprechend zu überwachen.

Hydrochlorothiazid

Während der Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle des Kaliumspiegels im Serum wird empfohlen. Die Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und einer hypochlorämischen Alkalose verbunden sein. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Calcium wird durch Thiaziddiuretika vermindert; dies kann zu einer Hypercalzämie 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 Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhalten, sollte auf klinische Anzeichen von Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts 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/Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan/Hydrochlorothiazid auszugleichen.

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

Bei Patienten mit einer gegebenenfalls von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängigen Nierenfunktion (z. B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens) kam es unter der Behandlung mit ACE-Hemmern zu einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder Tod. Die Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz vor.

Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Valsartan/Hydrochlorothiazid infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommen kann.

Valsartan/Hydrochlorothiazid sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Valsartan/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, da es bei diesen Patienten zu einem Anstieg der Blutharnstoff- und Serumkreatinin-Werte kommen kann.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Wie bei allen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) besondere Vorsicht angebracht.

Niereninsuffizienz

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

Nierentransplantation

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsartan/Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Thiazide sollten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder progredient verlaufender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein hepatisches Koma auslösen können.

Historie von Angioödemem

Angioödemem, 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 Angioödemem schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. Valsartan-comp PUREN sollte sofort bei Patienten

abgesetzt werden, die Angioödeme entwickeln, und Valsartan-comp PUREN sollte dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, [einschließlich Valsartan] behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Valsartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Systemischer Lupus erythematoses

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematoses verschlechtern oder auslösen.

Andere Stoffwechselstörungen

Thiaziddiuretika, 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 oralen Antidiabetika 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 Calciumstoffwechsels vorliegt. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

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

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIIRAs 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 AIIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegen andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Hydrochlorothiazid treten bei Patienten mit Allergien oder Asthma häufiger auf.

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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren, z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCT überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres akutes Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome umfassen das akute Einsetzen einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme des Arzneimittels auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können auch bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Valsartan-comp PUREN abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Valsartan-comp PUREN enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valsartan-comp PUREN nicht einnehmen.

Valsartan-comp PUREN enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Anwendung von Valsartan-comp PUREN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen für

- *Lithium*
Ein reversibler Anstieg der Lithium-Konzentration im Serum sowie eine gesteigerte Toxizität von Lithium wurden unter gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern, AIIRA und Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, beobachtet. Da Thiazide die renale Clearance von Lithium verringern, kann als Folge ein erhöhtes Risiko einer Lithiumtoxizität durch Valsartan/Hydrochlorothiazid entstehen. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit

- *anderen Antihypertensiva*
Valsartan/Hydrochlorothiazid kann die Wirkung anderer Substanzen mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärken [z. B. Guanethidin, Methyldopa, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, AIIRA, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und DRIs (Direkte-Renin-Inhibitoren)].
- *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*
Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist jedoch ungewiss und nicht so ausgeprägt, um die Anwendung von Sympathomimetika auszuschließen.
- *nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAR), einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektiven NSAR*
Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAR die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/Hydrochlorothiazid und NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird zu Beginn einer solchen Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein.

Wechselwirkungen mit Valsartan

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit AIIRA, ACE-Hemmer oder Aliskiren

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

Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Gabe von AIIRA, einschließlich Valsartan, mit anderen Wirkstoffen, die das Renin-Angiotensin-Aldoston-System beeinflussen, wie ACE-Hemmer, oder Aliskiren.

Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA), einschließlich Valsartan, oder Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmern mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen für

- *kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die den Kaliumspiegel erhöhen können*
Wenn die Anwendung eines den Kaliumspiegel beeinflussenden Arzneimittels in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels im Plasma empfohlen.

Transporter

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

Keine Wechselwirkungen

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

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit

- *Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel im Serum beeinflussen*
Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Anwendung von kaliuretischen Diuretika, Kortikosteroiden, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylaten verstärkt werden.
Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Valsartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-Kalium-Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen können*
Wegen des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsades de Pointes auslösen können, insbesondere Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika sowie einige Antipsychotika.

- *Arzneimitteln, die den Natriumspiegel im Serum beeinflussen*
Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika usw. verstärkt werden. Bei Langzeit-Anwendung dieser Arzneimittel wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen.
- *Digitalis-Glykosiden*
Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschte Wirkung auftreten und Digitalis-bedingte Arrhythmien begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Calciumsalzen und Vitamin D*
Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serumcalcium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika mit Calciumsalzen kann bei Patienten, die zu einer Hyperkalzämie neigen (z. B. Hyperparathyreoidismus, maligne Erkrankung oder durch Vitamin D vermittelte Erkrankungen), durch die Erhöhung der tubulären Rückresorption von Calcium zu einer Hyperkalzämie führen.
- *Antidiabetika (oralen Arzneimitteln 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.
- *Betablockern und Diazoxid*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Betablockern. Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
- *Arzneimitteln, die zur Behandlung der Gicht eingesetzt werden (Probenecid, Sulfapyrazon und Allopurinol)*
Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel im Serum erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfapyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
- *Anticholinergika und anderen Arzneimitteln, die die Magenmotilität beeinflussen*
Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird erwartet, dass prokinetische Arzneimittel wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern können.
- *Amantadin*
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
- *Ionenaustauscherharzen*

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

- *zytotoxischen Substanzen*
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.
- *nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)*
Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien, beispielsweise vom Curare-Typ.
- *Ciclosporin*
Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko für eine Hyperurikämie und hierdurch bedingter Gichtanfälle zunehmen.
- *Alkohol, Barbituraten oder Narkotika*
Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika und Substanzen, die zusätzlich eine blutdrucksenkende Wirkung haben (z. B. durch Verringerung der Aktivität des sympathischen zentralen Nervensystems oder der direkten vasodilatatorischen Aktivität), kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
- *Methyldopa*
Bei gleichzeitig mit Methyldopa und Hydrochlorothiazid behandelten Patienten wurde in Einzelfällen eine hämolytische Anämie beschrieben.
- *jodhaltigen Kontrastmittel*
Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Anwendung von AIIAs kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 (AIIAs) gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der

Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen eine toxische Wirkung auf den Fetus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt (siehe auch Abschnitt 5.3).

Sollte ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester eine Exposition gegenüber AIIRAs erfolgt sein, so wird eine Ultraschalluntersuchung zur Überprüfung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt wenig Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimesters. Studien an Tieren sind unzureichend. Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters den Blutfluss zwischen Fetus 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 CoDiovan während der Stillzeit nicht empfohlen. Es sind alternative Behandlungen mit einem hinreichend bekannten Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen eines Neu- oder Frühgeborenen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Valsartan/Hydrochlorothiazid 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 Arzneimittelnebenwirkungen 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 Arzneimittelnebenwirkungen, 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 Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Dabei wird folgende Beschreibung verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen 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 und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Erschöpfung

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 angegeben wurden, können als mögliche Nebenwirkungen auch unter Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen von 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: Bauchschmerzen

Sehr selten: Intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Erhöhung der Leberfunktionswerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Angioödem, Hautausschlag, bullöse Dermatitis, Pruritus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenversagen

Tabelle 3: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren als der in Valsartan/Hydrochlorothiazid enthaltenen Dosen verordnet. Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten angegeben, die Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura

Sehr selten: Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksinsuffizienz

Nicht bekannt: Aplastische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosierungen)

Häufig: Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie

Selten: Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glukosurie und eine sich verschlechternde diabetische Stoffwechsellage

Sehr selten: Hypochlorämische Alkalose

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen
Nicht bekannt: Akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss

Herzerkrankungen

Selten: Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4), Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Appetitlosigkeit, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten: Obstipation, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhö
Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Pyrexie, Asthenie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Impotenz

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Valsartan kann 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 der Hydrochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Somnolenz, Volumenmangel und Elektrolytstörungen, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen einhergehen.

Behandlung

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

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

Valsartan kann aufgrund seiner starken Plasmabindung nicht durch Hämodialyse eliminiert werden, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Valsartan/Hydrochlorothiazid

Valsartan-comp PUREN 80 mg/12,5 mg Filmtabletten:

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) im Vergleich zu 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) bzw. 25 mg (6,8/5,7 mmHg) Hydrochlorothiazid beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Reduktion $\geq$ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (60 %) signifikant größer 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 allein nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) im Vergleich zu 80 mg (3,9/5,1 mmHg) bzw. 160 mg Valsartan (6,5/6,2 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Reduktion $\geq$ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (51 %) signifikant größer als unter 80 mg (36 %) bzw. 160 mg (37 %) Hydrochlorothiazid.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und zu 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mmHg) bzw. 80 mg Valsartan (8,8/8,6 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (64 %) signifikant größer als unter Placebo (29 %) und Hydrochlorothiazid (41 %).

Valsartan-comp PUREN 160 mg/12,5 mg Filmtabletten:

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie bei Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/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 mg/12,5 mg signifikant größer (50 %) als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25 %).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan allein nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit den beiden Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/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 mg/25 mg und 160 mg/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 mg/25 mg (68 %) und 160 mg/12,5 mg (62 %) signifikant größer als unter 160 mg Valsartan (49 %).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160 mg/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 mg/25 mg (81 %) bzw. 160 mg/12,5 mg (76 %) signifikant größer als unter Placebo (29 %) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41 %) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54 %) und 160 mg Valsartan (59 %).

Valsartan-comp PUREN 160 mg/25 mg Filmtabletten:

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/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 mg/12,5 mg (50 %) signifikant größer als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25 %).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan allein nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit den beiden Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/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 mg/25 mg und 160 mg/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 mg/25 mg (68 %) und 160 mg/12,5 mg (62 %) signifikant größer als unter 160 mg Valsartan (49 %).

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant stärkere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160 mg/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 mg/25 mg (81 %) bzw. 160 mg/12,5 mg (76 %) signifikant größer 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 klinischen Studien zu Valsartan + Hydrochlorothiazid wurde dosisabhängig ein Absinken des Kaliumspiegels 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.

Ob Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid positive Wirkungen auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität hat, ist bisher nicht bekannt. Epidemiologische Studien zeigten, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das kardiovaskuläre Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko reduziert.

Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT₁-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT₁-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT₂-Rezeptor, der die Wirkung des AT₁-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung am AT₁-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT₁-Rezeptor ist ungefähr 20 000fach stärker als die für den AT₂-Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung (Bindung oder Hemmung) 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 kein Auftreten von Husten zu erwarten. 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 Thiaziddiuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).

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 in allen Dosierungen 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 Patienten mit Typ-2-Diabetes (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; Amlodipin: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), normalem oder erhöhtem Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin $< 120 \mu\text{mol/l}$). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ($p < 0,001$), und zwar unter Valsartan um 42 % (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 %-KI: -40,4 bis -19,1) und um etwa 3 % (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95 %-KI: -5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen. Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20 - 700 $\mu\text{g}/\text{min}$) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 $\mu\text{mol/l}$). Die Patienten wurden zu einer 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 Valsartan-Dosis zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 %-KI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 %-KI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass Valsartan in einer Dosierung von 160 bis 320 mg eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiaziddiuretika 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 Thiaziddiuretika, 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-Rückresorption. 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 anschließend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung

von Kalium und einer Abnahme der Kaliumkonzentration im Serum. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung wird durch Angiotensin II vermittelt, sodass der Kaliumverlust bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Valsartan weniger stark ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCT-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23 - 1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68 - 4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7 - 2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0 - 4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7 - 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

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).

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, da in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die stärker ist als mit den Einzelsubstanzen oder mit Placebo.

Valsartan

Resorption

Nach oraler Einnahme von Valsartan allein werden die Maximalkonzentrationen von Valsartan im Plasma innerhalb von 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 AUC) um etwa 40 % und die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) um etwa 50 % verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan, nüchtern oder zu einer Mahlzeit, miteinander vergleichbar. Diese Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, so dass Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden kann.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Verabreichung 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 durchläuft keine ausgeprägte Biotransformation, da sich nur etwa 20 % der Dosis als Metaboliten wiederfinden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ h und $t_{1/2\beta}$ etwa 9 h). Valsartan wird primär biliär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert ($t_{\max}$ ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional. Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die Resorption von Hydrochlorothiazid, sofern vorhanden, ist nur in geringem Maße klinisch signifikant. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Gabe 70 %.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40 - 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Im Vergleich zu jüngeren war bei älteren Patienten eine etwas höhere systemische Verfügbarkeit von Valsartan zu beobachten, was sich jedoch als klinisch nicht relevant erwies. Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen gesunden Probanden reduziert ist.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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- und 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,3- und 1,2-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Hohe Dosierungen der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid verursachten eine Abnahme der Erythrozyten-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, bei Ratten ab 100 + 31 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 3,0- und 12-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- und 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Bei Krallenaffen kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten 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 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis. Die bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 18- und 73-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m²-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Die oben erwähnten Effekte scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosierungen von Valsartan (Blockade der durch Angiotensin II induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der reninproduzierenden Zellen) hervorgerufen zu werden und treten auch bei ACE-Hemmern auf. Für die Anwendung therapeutischer Dosierungen von Valsartan beim Menschen scheinen diese Befunde keine Relevanz zu haben.

Die Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde nicht auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität getestet, da es keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen den beiden Substanzen gibt. Jedoch wurden Valsartan und Hydrochlorothiazid einzeln diesbezüglich untersucht. Hierbei gab es keine Hinweise auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m²-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus). Ähnliche Befunde wurden mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Ratten und Kaninchen beobachtet. In Studien zur embryofetalen Entwicklung (Segment

II) mit Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten und Kaninchen wurden keine Hinweise auf Teratogenität gefunden. Es wurde jedoch eine toxische Wirkung auf den Feten beobachtet, die mit einer maternal toxischen Wirkung einherging.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon (Typ B)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Talkum

Filmüberzug:

Valsartan-comp PUREN 80 mg/12,5 mg & 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol 8000
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Valsartan-comp PUREN 160 mg/25 mg Filmtabletten:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol 4000
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:

Nicht über 30 °C lagern.

HDPE-Flasche:

Nicht über 30 °C lagern.

Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Valsartan-comp PUREN ist in Blisterpackungen aus PVC/Aclar-Aluminium-Deckfolie und in einer HDPE-Flasche erhältlich. Die HDPE-Flasche enthält Silicagel als Trockenmittel.

Packungsgrößen:

Blisterpackung:

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

HDPE-Flasche:

90, 98, 100 und 1000 (Klinikpackung) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Telefon: 089/558909 - 0

Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGNUMMERN

96839.00.00

96840.00.00

96841.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

06. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig