

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valsartan/HCT +pharma 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valsartan/HCT +pharma 80 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 29,72 mg Lactose-Monohydrat und 0,25 mg Sojalecithin (beinhaltet Sojaöl).

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 71,94 mg Lactose-Monohydrat, 0,50 mg Sojalecithin (beinhaltet Sojaöl) und 0,56 mg Gelborange S (E 110).

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/25 mg Filmtabletten enthalten 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose-Monohydrat und 0,50 mg Sojalecithin (beinhaltet Sojaöl).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Valsartan/HCT +pharma 80 mg/12,5 mg Filmtabletten sind rosa, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „V“ auf der einen und „H“ auf der anderen Seite. Die Tabletten haben eine Größe von 11 x 5,8 mm.

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/12,5 mg Filmtabletten sind rote, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „V“ auf der einen und „H“ auf der anderen Seite. Die Tabletten haben eine Größe von 15 x 6 mm.

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/25 mg Filmtabletten sind orange, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „V“ auf der einen und „H“ auf der anderen Seite. Die Tabletten haben eine Größe von 15 x 6 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Valsartan/HCT + pharma wird angewendet bei Erwachsenen.  
Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixe Kombination von Valsartan und 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 +pharma 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 (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die klinische Wirkung von Valsartan/HCT +pharma sollte nach Behandlungsbeginn überprüft werden. Falls der Blutdruck nicht kontrolliert ist, kann die Dosis durch Erhöhung einer der beiden Komponenten bis zu einer maximalen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid erhöht werden.

Eine antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen erreicht. Bei den meisten Patienten werden maximale Effekte innerhalb von 4 Wochen erreicht. Bei einigen Patienten kann jedoch eine Behandlung von 4-8 Wochen erforderlich sein. Dies sollte während der DosisEinstellung in Betracht gezogen werden.

Wenn nach 8 Wochen Behandlung kein relevanter zusätzlicher Effekt mit 320 mg Valsartan/25 mg Hydrochlorothiazid beobachtet wurde, sollte eine Therapie mit einem zusätzlichen oder einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Valsartan/HCT +pharma 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 (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Valsartan/HCT +pharma bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

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

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Valsartan/HCT +pharma 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, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 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 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 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 +pharma eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan/HCT +pharma auszugleichen.

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

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens), wurde die Behandlung mit ACE-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder Tod. Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder Post-Myokardinfarkt sollte immer eine Bewertung der Nierenfunktion beinhalten.

Es liegen keine Therapieerfahrungen mit der Kombination von Valsartan und Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.

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

##### Nierenarterienstenose

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

### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsartan/HCT +pharma 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 besondere Vorsicht angebracht.

### Nierenfunktionsstörungen

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 60$  ml/min) ist die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs), einschließlich Valsartan zusammen mit Aliskiren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.5 und 5.1).

### Nierentransplantation

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

### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsartan/HCT +pharma mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Thiazide sollten nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder progressiver Lebererkrankung angewendet werden, da bereits geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes zu einem Leberkoma führen könnten.

### Historie von Angioödem

Angioödem, 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 Angioödem schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. Valsartan/HCT +pharma sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödem entwickeln und Valsartan/HCT +pharma 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 Angioödem 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, soll Valsartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

### 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 oral blutzuckersenkenden Arzneimitteln 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) darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, wenn eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten. Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

#### 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. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs), einschließlich Valsartan zusammen mit Aliskiren kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.1).

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

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome beinhalten akuten Beginn abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten üblicherweise innerhalb von Stunden bis zu einer Woche nach Therapiebeginn auf. Unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen. Die erste Behandlung ist Hydrochlorothiazid so schnell als möglich abzusetzen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn der intraokuläre Druck unkontrollierbar bleibt. Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese sein.

#### 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 (HCTZ)

beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ 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 HCTZ überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### 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 soll Valsartan/HCT +pharma 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.

#### Doping-Test

Die Anwendung des Arzneimittels Valsartan/HCT +pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Sojalecithin

Valsartan/HCT +pharma enthält aus Sojaöl gewonnenes Lecithin. Es darf nicht eingenommen werden, wenn ein Patient überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnüssen oder Soja (siehe Abschnitt 4.3).

#### Gelborange S

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

##### *Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für*

##### *Lithium*

Über eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten einschließlich Valsartan berichtet. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Lithium-Konzentration im Serum empfohlen. Wird auch ein Diuretikum verwendet, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität vermutlich weiter erhöht sein.

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

##### *Anderen Antihypertensiva*

Valsartan/HCT +pharma kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. Guanethidin, Methyldopa, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Dopaminwiederaufnahmehemmer).

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

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um deren Anwendung auszuschließen.

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

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

#### Wechselwirkungen mit Valsartan

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

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs), einschließlich Valsartan zusammen mit Aliskiren kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

*Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für*

*Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können*

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

*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 +pharma in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

*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) kann die systemische Konzentration von Valsartan erhöhen. Wenden Sie entsprechende Vorsicht an, wenn Sie die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel einleiten oder beenden.

#### Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

*Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

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

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

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

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

#### *Arzneimittel, die den Serumnatriumspiegel beeinflussen*

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

#### *Digitalis-Glykoside*

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

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

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

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

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

#### *Beta-Blocker und Diazoxid*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

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

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

#### *Anticholinergika und andere Arzneimittel, die die Magenmotilität beeinflussen*

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

#### *Amantadin*

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

#### *Ionenaustauschharze*

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist durch Colestyramin und Colestipol verringert. Dies könnte zu subtherapeutischen Wirkungen der Thiazid-Diuretika führen. Eine gestaffelte Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauschharzen, so dass

Hydrochlorothiazid zumindest 4 Stunden vor und 4-6 Stunden nach der Verabreichung von Ionenaustauschharzen verabreicht wird, könnte jedoch möglicherweise die Wechselwirkung verringern.

*Zytotoxische Substanzen* (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

*Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien* (z. B. Tubocurarin)

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

*Ciclosporin*

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

*Alkohol, Barbiturate oder Narkotika*

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

*Methyldopa*

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

*Carbamazepin*

Patienten, die Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sind auf die Möglichkeit einer Hyponatriämie hinzuweisen und sollten entsprechend überwacht werden.

*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, sind 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.



Nicht bekannt	Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Verschwommenes Sehen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Tinnitus
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Husten
Nicht bekannt	Nicht kardiale Lungenödeme
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr selten	Diarrhö
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Myalgie
Sehr selten	Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt	Nierenfunktionsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Ermüdungserscheinungen
<b>Untersuchungen</b>	
Nicht bekannt	Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs, Neutropenie
<u>Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen</u>	
Unerwünschte Ereignisse, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Valsartan/HCT +pharma sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.	
<u>Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan</u>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Nicht bekannt	Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Andere Überempfindlichkeits- bzw. allergische Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliumspiegels, Hyponatriämie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Vertigo
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Vaskulitis

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich	Abdominale Schmerzen
Sehr selten	Intestinales Angioödem

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte
---------------	----------------------------------

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Nicht bekannt	Angioödem, bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus
---------------	--

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nicht bekannt	Nierenversagen
---------------	----------------

### Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als der in Valsartan/HCT +pharma verordnet. Die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten:

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

Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithel-karzinom)
---------------	---

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Selten	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten	Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression, Knochenmarksversagen
Nicht bekannt	Aplastische Anämie

### **Erkrankungen des Immunsystems**

Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen
-------------	--------------------------------

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Sehr häufig	Hypokaliämie, erhöhte Blutfette (hauptsächlich bei höheren Dosen)
Häufig	Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie
Selten	Hyperkalziämie, Hyperglycämie, Glykosurie und Verschlechterung des metabolischen Diabetesstatus
Sehr selten	Hypochlorämische Alkalose

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Selten	Depression, Schlafstörungen
--------	-----------------------------

### **Erkrankungen des Nervensystems**

Selten	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie
--------	---------------------------------------

### **Augenerkrankungen**

Selten	Beeinträchtigung des Sehvermögens
Nicht bekannt	Akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss

### **Herzerkrankungen**

Selten	Herzrhythmusstörungen
--------	-----------------------

### **Gefäßerkrankungen**

Häufig	Orthostatische Hypotonie
--------	--------------------------

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

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

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen  
Selten Verstopfung, 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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### *Symptome*

Eine Überdosierung mit Valsartan kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie verursachen, die unter Umständen zu Bewusstseinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/oder -schock führen kann.

Darüber hinaus können die folgenden Anzeichen und Symptome aufgrund einer Überdosierung mit der Hydrochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Somnolenz, Volumenmangel und Elektrolytstörungen, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen verbunden sind.

### *Behandlung*

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte. Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika; ATC-Code: C09DA03.

#### Valsartan/Hydrochlorothiazid

##### Valsartan/HCT +pharma 80 mg/12,5 mg Filmtabletten

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) im Vergleich zu 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) bzw. 25 mg (6,8/5,7 mmHg) Hydrochlorothiazid beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Reduktion  $\geq$  10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60%) signifikant höher als unter 12,5 mg (25%) bzw. 25 mg (27%) Hydrochlorothiazid.

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

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 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 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  $\geq$  10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64%) signifikant höher als unter Placebo (29%) und Hydrochlorothiazid (41%).

##### Valsartan/HCT +pharma 160 mg/12,5 mg Filmtabletten

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) im Vergleich zu 25 mg Hydrochlorothiazid (5,6/2,1 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (Blutdruck < 140/90 mmHg oder Reduktion des systolischen Blutdrucks um  $\geq$  20 mmHg bzw. des

diastolischen Blutdrucks um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) signifikant höher als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 160/25 mg und 160/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) und 160/12,5 mg (62%) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49%).

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 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 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) bzw. 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Placebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).

#### Valsartan/HCT +pharma 160 mg/25 mg Filmtabletten

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) im Vergleich zu 25 mg Hydrochlorothiazid (5,6/2,1 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (Blutdruck  $< 140/90$  mmHg oder Reduktion des systolischen Blutdrucks um  $\geq 20$  mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) signifikant höher als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) wie auch mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 160/25 mg und 160/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) und 160/12,5 mg (62%) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49%).

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten 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 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) bzw. 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Placebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).

In kontrollierten Studien mit Valsartan + Hydrochlorothiazid wurde 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<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT<sub>2</sub>-Rezeptor, der die Wirkung des AT<sub>1</sub>-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist ungefähr 20.000fach stärker als die für den AT<sub>2</sub>-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/1 einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin <120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ( $p < 0,001$ ), und zwar unter Valsartan um 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 bis – 19,1) und um etwa 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen. Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 und

640 mg einmal täglich) und 30 Wochen lang behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36% (95% CI: 22 bis 47%) und um 44% unter Valsartan 320 mg (95% CI: 31 bis 54%) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

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

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

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

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der  $\text{Cl}^-$ -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.

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\,000$  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 HCTZ: 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).

## 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 ( $t_{1/2\alpha} < 1$  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), wobei die Resorptionscharakteristika unabhängig von der Darreichungsform (Suspension oder Tabletten) sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60-80% nach oraler Gabe. Es gibt Berichte, dass im Vergleich zum nüchternen Zustand die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid sowohl erhöhen als auch verringern kann. Diese Einflüsse sind gering und haben wenig klinische Bedeutung. Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal.

### *Verteilung*

Die Verteilungs- und Eliminationskinetik wurde im Allgemeinen als biexponentielle Funktion beschrieben. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40–70%), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 1,8-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

### *Elimination*

Hydrochlorothiazid wird hauptsächlich unverändert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Bei wiederholter Verabreichung gibt es keine Veränderung der Kinetik von Hydrochlorothiazid und bei einmal täglicher Verabreichung ist die Kumulation minimal. Über 95% der resorbierten 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. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

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

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei der empfohlenen Dosierung von Valsartan/HCT +pharma ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 70 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Wie für eine Substanz, die nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspitzenpiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Ausscheidung über den Harn ist reduziert. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurde ein 8-facher Anstieg der AUC beobachtet. Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Leberfunktionsstörungen*

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter (n = 6) bis mäßiger (n = 5) Leberfunktionsstörung war die Exposition gegenüber Valsartan im Vergleich zu gesunden Probanden ca. 2-fach erhöht.

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<sup>2</sup>-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<sup>2</sup>-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<sup>2</sup>-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<sup>2</sup>-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<sup>2</sup>-Basis. Die bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 18- bzw. 73fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

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

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

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus). Ähnliche Befunde wurden mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Ratten und Kaninchen beobachtet. In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung (Segment II) mit Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten und Kaninchen wurden keine Hinweise auf Teratogenität

gefunden. Es wurde jedoch eine toxische Wirkung auf den Fetus, die mit einer maternal toxischen Wirkung einherging, beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon  
Talkum  
Magnesiumstearat  
Siliciumdioxid, hochdispers

#### Filmüberzug

80 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Polyvinylalkohol  
Talkum  
Titandioxid  
Macrogol  
Lecithin (beinhaltet Sojaöl) (E 322)  
Eisenoxid Rot  
Eisenoxid Gelb  
Eisenoxid Schwarz

160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Polyvinylalkohol  
Talkum  
Macrogol  
Titandioxid  
Eisenoxid Rot  
Gelborange S (E 110)  
Lecithin (beinhaltet Sojaöl) (E 322)

160 mg/25 mg Filmtabletten  
Polyvinylalkohol  
Talkum  
Titandioxid  
Macrogol  
Eisenoxid Gelb  
Lecithin (beinhaltet Sojaöl) (E 322)  
Eisenoxid Rot  
Eisenoxid Schwarz

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackung: 5 Jahre  
Im Polyethylen-Tabletten-Behältnis: 5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackung: Nicht über 30°C lagern.  
Im Polyethylen-Tablettenbehältnis: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC-Al Blisterpackung:

10, 20, 30, 50, 60 und 90 Stück

Polyethylen-Tabletten-Behältnis:

100 und 200 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

+pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz

E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Valsartan/HCT +pharma 80 mg/12,5 mg Filmtabletten: 1-31509

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/12,5 mg Filmtabletten: 1-31510

Valsartan/HCT +pharma 160 mg/25 mg Filmtabletten: 1-31511

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

27.08.2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2025

#### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig.