

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valsartan/HCT Mylan 80 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 Valsartan/HCT Mylan 160 mg/25 mg Filmtabletten  
 Valsartan/HCT Mylan 160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 Valsartan/HCT Mylan 320 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 Valsartan/HCT Mylan 320 mg/25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Valsartan/HCT Mylan 80 mg/12,5 mg Filmtabletten:**  
 Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 51,950 mg Lactose-Monohydrat.

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/12,5 mg Filmtabletten:**  
 Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 103,900 mg Lactose-Monohydrat

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/25 mg Filmtabletten:**  
 Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 103,900 mg Lactose-Monohydrat.

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/12,5 mg Filmtabletten:**  
 Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 207,800 mg Lactose-Monohydrat

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/25 mg Filmtabletten:**  
 Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 207,800 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Valsartan/HCT Mylan 80 mg/12,5 mg Filmtabletten:**  
 Pfirsichfarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette (12,5 × 6,4 mm) mit der Prägung „VH1“ auf der einen Seite der Filmtablette und „M“ auf der anderen Seite.

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/12,5 mg Filmtabletten:**  
 Rötliche, ovale, bikonvexe Filmtablette (16,1 × 7,6 mm) mit der Prägung „VH2“ auf der einen Seite der Filmtablette und „M“ auf der anderen Seite.

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/25 mg Filmtabletten:**  
 Braune, ovale, bikonvexe Filmtablette (16,1 × 7,6 mm) mit der Prägung „VH3“ auf der einen Seite der Filmtablette und „M“ auf der anderen Seite.

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/12,5 mg Filmtabletten:**  
 Rosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette (21,1 × 10,7 mm) mit der Prägung „VH4“ auf der einen Seite der Filmtablette und „M“ auf der anderen Seite.

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/25 mg Filmtabletten:**

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette (21,1 × 10,7 mm) mit der Prägung „VH5“ auf der einen Seite der Filmtablette und „M“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination Valsartan/HCT Mylan ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid Monotherapie alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

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

Die klinische Wirkung von Valsartan/HCT Mylan 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/HCT Mylan 320 mg/25 mg erhöht werden.

Eine antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Bei den meisten Patienten werden maximale Effekte innerhalb von 4 Wochen erreicht. Bei einigen Patienten kann jedoch eine Behandlung von 4–8 Wochen erforderlich sein. Dies sollte während der DosisEinstellung in Betracht gezogen werden.

Wenn nach einer achtwöchigen Behandlung mit Valsartan/HCT Mylan 320 mg/25 mg kein relevanter zusätzlicher Effekt erzielt wird, sollte die Behandlung mit einem zusätzlichen oder alternativen antihypertensiven Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

##### Art der Anwendung

Valsartan/HCT Mylan Filmtabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit und sollten mit Wasser eingenommen werden.

##### Spezielle Patientengruppen

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $\geq$  30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Valsartan/HCT Mylan bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR  $<$  30 ml/min) und

Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

##### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan pro Tag nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Hydrochlorothiazid-Dosis erforderlich. Wegen des Valsartan-Anteils ist Valsartan/HCT Mylan 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/HCT Mylan wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

#### 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 Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $<$  30 ml/min), Anurie.
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/HCT Mylan mit Alikiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### 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/HCT Mylan 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.

##### 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 Kaliumspiegel im Serum wird empfohlen.

Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Calcium wird durch Thiazid-Diuretika vermindert; dies kann zu Hypercalcämie führen.

Wie bei allen Patienten, die eine Diurethikatherapie 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 Mylan eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan/HCT Mylan 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 Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Valsartan/HCT Mylan bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.

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

#### Nierenarterienstenose

Valsartan/HCT Mylan 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 Mylan 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.

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 30$  ml/min ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Anwendung von Valsartan/HCT Mylan bei 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/HCT Mylan bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte Valsartan/HCT Mylan 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 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 Mylan sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödem entwickeln, und Valsartan/HCT Mylan sollte dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### 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 überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Systemischer Lupus erythematodes

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

#### Andere metabolische Störungen

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

Thiazide können die Calciumausscheidung über den Harn reduzieren und so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken, ohne dass eine Störung des Calciumstoffwechsels 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 Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn eine Fortführung der Behandlung mit AIIRA ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRA unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 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.

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

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion in Zusammenhang gebracht, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten vorübergehenden Myopie und

einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder von Augenschmerzen. Sie treten in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen. Die primäre Behandlung besteht darin, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms zählen u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan/HCT Mylan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valsartan/HCT Mylan nicht einnehmen.

Valsartan/HCT Mylan enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

#### **Lithium**

Eine reversible Zunahme der Serum-Lithiumkonzentration und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da durch Thiazide die renale Clearance von Lithium reduziert wird, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Valsartan/HCT

Mylan vermutlich weiter erhöht sein. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serum-Lithiumkonzentration empfohlen.

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

#### **Anderen Antihypertensiva**

Valsartan/HCT Mylan kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. Guanethidin, Methyldopa, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, AIIAs [Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten], Beta-Blocker, Calciumantagonisten 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.

#### **Nicht steroidale entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAR), einschließlich selektive 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/HCT Mylan und NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird zu Beginn der Therapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten außerdem ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

#### Wechselwirkungen mit Valsartan

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

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

#### Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

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

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

#### **Transporter**

*In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen 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 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 Mylan in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

#### Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

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

#### **Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel im Serum beeinflussen**

Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Anwendung von kaliiuretischen Diuretika, Kortikosteroiden, Laxanzien, ACTH, Amphoterin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylaten verstärkt werden.

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

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

- Klasse-Ia-Antiarhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirdid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Dipehmanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Ketanserlin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös).

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-Antiarhythmika 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 etc. verstärkt werden. Bei Langzeit-Anwendung dieser Arzneimittel wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen.

#### **Digitalis-Glykoside**

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

## Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika mit Calciumsalzen kann bei Patienten, die zu einer Hypercalcämie neigen (z.B. Hyperparathyreoidismus, maligne Erkrankung oder durch Vitamin D vermittelte Erkrankungen), durch die Erhöhung der tubulären Rückresorption von Calcium zu einer Hypercalcämie führen.

## Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

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

## Beta-Blocker und Diazoxid

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

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

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel im Serum 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 (z. B. Atropin, Biperiden) und andere Arzneimittel, die die Magenmotilität beeinflussen

Anticholinergika 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.

## Ionenaustauscherharze

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.

## Zytotoxische Substanzen

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

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

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien, beispielsweise vom Curare-Typ.

## Ciclosporin

Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und das Auftreten von Symptomen einer Gicht erhöht sein.

## Alkohol, Barbiturate 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 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 jodhaltiger Präparate. Die Patienten sollten vor der Anwendung rehydriert werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

#### Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAS im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit

AIIRAS unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAS während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRA ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAS eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

### Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien kommen.

### Stillzeit

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit vor. Hydrochlorothiazid geht in die menschliche Milch über. Daher wird die Anwendung von Valsartan/HCT Mylan während der Stillzeit nicht empfohlen. Es sind alternative Behandlungen mit einem hinreichend bekannten Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen eines Neu- oder Frühgeborenen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Valsartan/HCT Mylan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

## 4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien und Laborbefunde, die unter Valsartan plus Hydrochlorothiazid häufiger als unter Placebo auftraten, sowie Einzelfallberichte nach Markteinführung sind nachfolgend nach Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Unerwünschte Wirkungen, von denen bekannt ist, dass sie mit den Einzelsubstanzen auftreten können, aber in klinischen Studien nicht aufgetreten sind, können auch während der Behandlung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende

Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); 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 unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen

Unerwünschte Ereignisse, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet

wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Valsartan/HCT Mylan sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Siehe Tabelle 2

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

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 dem

Tabelle 1: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Valsartan/Hydrochlorothiazid

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydration			
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie		Schwindel	Synkope
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			
Gefäßerkrankungen		Hypotension			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten			nicht-kardiale Lungenödeme
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Diarrhoe	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit			
Untersuchungen					Erhöhung der Serumspiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs, Neutropenie

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Andere Überempfindlichkeits- bzw. allergische Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Anstieg des Serumkaliumspiegels, Hyponatriämie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			
Gefäßerkrankungen					Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		abdominale Schmerzen			
Leber- und Gallenerkrankungen					Erhöhung der Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Angioödem, bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura	Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksinsuffizienz	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosierungen)	Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie		Hypercalcämie, Hyperglykämie, Glukosurie und eine sich verschlechternde diabetische Stoffwechsellage	Hypochlorämische Alkalose	
Psychiatrische Erkrankungen				Depression, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems				Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien		
Augenerkrankungen		Sehstörungen				Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom
Herzkrankungen				Herzrhythmusstörungen		
Gefäßerkrankungen		orthostatische Hypotonie				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme, Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen		Verstopfung, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhoe	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen				intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag		Photosensibilisierung	nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematoses, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Impotenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Pyrexie, Asthenie

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 mit 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 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 gegeben 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-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika; ATC-Code: C09D A03

#### Valsartan/Hydrochlorothiazid

In einer doppelblinden, randomisierten, verumkontrollierten 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 Hydrochlorothiazid (5,2/2,9 mmHg) und 25 mg Hydrochlorothiazid (6,8/5,7 mmHg) 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 Hydrochlorothiazid (25%) und 25 mg Hydrochlorothiazid (27%).

In einer doppelblinden, randomisierten, verumkontrollierten 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 Valsartan (3,9/5,1 mmHg) und 160 mg Valsartan (6,5/6,2 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 (51%) signifikant höher

als unter 80 mg (36%) und 160 mg (37%) Valsartan.

In einer randomisierten, doppelblinden, 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 den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mmHg) und 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%).

In einer doppelblinden, randomisierten, verumkontrollierten 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, verumkontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit beiden Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 160/25 mg 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 randomisierten, doppelblinden, 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 den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und

25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq$  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 einer doppelblinden, randomisierten, aktivkontrollierten Studie an Patienten, die mit 320 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) wie auch mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) im Vergleich zu 320 mg Valsartan (6,1/5,8 mmHg) beobachtet.

Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 320/25 mg und 320/12,5 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 320/25 mg (75%) und 320/12,5 mg (69%) signifikant höher als unter 320 mg Valsartan (53%).

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 den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) und 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) im Vergleich zu Placebo (7,0/5,9 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg) und 25 mg (14,5/10,8 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 320 mg Valsartan (13,7/11,3 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq$  10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (85%) bzw. 320/12,5 mg (83%) signifikant höher als unter Placebo (45%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (60%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (66%) und 320 mg Valsartan (69%).

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 sind nicht bekannt.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität reduziert.

#### Valsartan

##### **Wirkmechanismus**

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. Es ist nicht bekannt, dass Valsartan an andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation bindet oder diese blockiert.

##### **Pharmakodynamische Wirkungen**

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 ( $p < 0,05$ ).

##### **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

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 Gabe einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Bei wiederholter Gabe wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt während der Langzeittherapie erhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

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

Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die

MARVAL-(Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80 bis 160 mg einmal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5 bis 10 mg einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin  $< 120$  µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ( $p < 0,001$ ), und zwar unter Valsartan um 42 % ( $-24,2$  µg/min; 95 % CI:  $-40,4$  bis  $-19,1$ ) und um etwa 3 % ( $-1,7$  µg/min; 95 % CI:  $-5,6$  bis  $14,9$ ) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen. Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck =  $150/88$  mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert =  $102$  µg/min;  $20-700$  µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin =  $80$  µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 und 640 mg einmal täglich) und 30 Wochen lang behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 % CI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

#### Hydrochlorothiazid

##### **Wirkmechanismus**

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der Cl<sup>-</sup>-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Rückresorption. Dadurch kommt es unmittelbar 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 Kaliumkonzentration im Serum. 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.

##### **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

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, da in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die größer ist als jene der Einzelsubstanzen oder nach Placebo-Gabe.

### Valsartan

#### **Resorption**

Nach 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 mit 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 bewirkt jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Verteilung**

Das Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Gabe beträgt im Steady-State etwa 17 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Valsartan im Gewebe nicht extensiv 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 Stunden). Valsartan wird primär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe 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 Freiwilligen reduziert ist.

#### **Nierenfunktionsstörungen**

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

Für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) bzw. Patienten unter Dialyse liegen keine Erfahrungen mit Valsartan/HCT Mylan 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).

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).

#### **Leberfunktionsstörungen**

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter ( $n = 6$ ) bis mäßiger ( $n = 5$ ) Leberfunktionsstörung war die Exposition mit Valsartan im Vergleich zu gesunden Probanden ca. 2-fach 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 Gabe 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 Humanosis (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 Humanosis (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 Blutzellparameter (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 von Valsartan (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 einhergehend, beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Natriumdodecylsulfat  
Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat (Ph. Eur.)  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Crospovidon Typ-A  
Povidon K 30

#### Filmüberzug:

**Valsartan/HCT Mylan 80 mg/12,5 mg**

#### Filmtabletten:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 8000  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/12,5 mg**

#### Filmtabletten:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 8000  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E 172)

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/25 mg**

#### Filmtabletten:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 8000  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/12,5 mg**

#### Filmtabletten:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 8000  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/25 mg**

#### Filmtabletten:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 8000  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### Blisterpackungen:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### HDPE-Flaschen:

Innerhalb von 100 Tagen nach Anbruch verwenden. Nach Anbruch das Fläschchen fest verschlossen halten.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC-Aluminium Blisterpackungen enthalten 28, 56 und 98 Filmtabletten; Bündelpackungen enthalten 98 (2 Blisterpackungen á 49) Filmtabletten für Valsartan/HCT dura 80 mg/ 12,5 mg, 160 mg/12,5 mg und 160 mg/25 mg Filmtabletten.

HDPE-Flaschen mit PP-Schraubverschluss enthalten 56 und 98 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

#### Mitvertrieb:

Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

**Valsartan/HCT Mylan 80 mg/12,5 mg**

#### Filmtabletten

85224.00.00

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/12,5 mg**

#### Filmtabletten

85225.00.00

**Valsartan/HCT Mylan 160 mg/25 mg**

#### Filmtabletten

85226.00.00

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/12,5 mg**

#### Filmtabletten

89034.00.00

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/25 mg**

#### Filmtabletten

89035.00.00

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

**Valsartan/HCT Mylan 80 mg/12,5 mg,**

**160 mg/ 12,5 mg, 160 mg/25 mg**

#### Filmtabletten:

25.02.2013/ 01.04.2015

**Valsartan/HCT Mylan 320 mg/12,5 mg,**

**320 mg/25 mg Filmtabletten:**

30.09.2013/ 04.04.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt