

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten</p> <p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> Eine Filmtablette enthält 320 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.</p> <p>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose: 100,70 mg.</p> <p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.</p> <p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Filmtablette Die Filmtabletten sind pinkfarben, oval, bikonvex.</p> <p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b> <b>4.1 Anwendungsgebiete</b> Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.</p> <p>Die feste Dosiskombination Valsacor comp. ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch die Anwendung von Valsartan bzw. Hydrochlorothiazid in Monotherapie nicht ausreichend eingestellt ist.</p> <p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> <u>Dosierung</u> Die empfohlene Dosis von Valsacor comp. 320 mg/12,5 mg entspricht einer Filmtablette einmal täglich.</p> <p>Es wird die Dosistitration mit den einzelnen Bestandteilen empfohlen. In jedem Fall muss die Anhebung der Dosis der einzelnen Bestandteile auf die nächste Dosierungsstufe überwacht werden, um das Risiko einer Hypotonie und anderer nachteiliger Ereignisse zu reduzieren. Sofern dies klinisch angebracht erscheint, kann der direkte Wechsel von der Monotherapie zur festen Dosiskombination bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren Blutdruck unter Valsartan- bzw. Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht ausreichend eingestellt ist, sofern die empfohlene Dosistitratationsfolge für die Einzelbestandteile befolgt wird.</p> <p>Das Ansprechen auf Valsacor comp. muss nach Therapiebeginn beurteilt werden und wenn der Blutdruck nicht ausreichend eingestellt ist, kann die Dosis durch Erhöhung einer der beiden Komponenten bis auf eine Höchstdosis von 320 mg/25 mg Valsartan/Hydrochlorothiazid gesteigert werden.</p>	<p>Die antihypertensive Wirkung stellt sich im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen ein. Bei den meisten Patienten wird die maximale Wirkung innerhalb von 4 Wochen beobachtet. Jedoch kann bei einigen Patienten hierzu eine Behandlung über 4 - 8 Wochen erforderlich sein. Dies muss bei der Dosistitration berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).</p> <p><u>Art der Anwendung</u> Valsacor comp. sollte mit Wasser unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.</p> <p><u>Besondere Patientengruppen</u> <u>Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:</u> Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <math>\geq</math> 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der Hydrochlorothiazid-Komponente ist Valsacor comp. bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <math>&lt;</math> 30 ml/min) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.2).</p> <p><u>Patienten mit Leberfunktionsstörungen:</u> Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan pro Tag nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Hydrochlorothiazid-Dosis erforderlich. Wegen des Valsartan-Anteils ist Valsacor comp. bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder mit biliärer Zirrhose und Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.2).</p> <p><u>Ältere Patienten</u> Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Aufgrund fehlender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels wird Valsacor comp. zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.</p> <p><b>4.3 Gegenanzeigen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile</li> <li>- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)</li> <li>- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase</li> <li>- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <math>&lt;</math>30 ml/min), Anurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Refraktorische Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie.</li> <li>- Die gleichzeitige Anwendung von Valsacor comp. mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <math>&lt;</math> 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).</li> </ul> <p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b> <u>Veränderungen der Serumelektrolyte</u> <u>Valsartan</u> Die gleichzeitige Anwendung von Kaliumersatzpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder anderer Wirkstoffe, die den Kaliumspiegel erhöhen können (Heparin, etc.) wird nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Überwachung des Kaliumspiegels erfolgen.</p> <p><u>Hydrochlorothiazid</u> Während der Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich von Hydrochlorothiazid, wurde über das Auftreten einer Hypokaliämie berichtet. Eine engmaschige Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels wird empfohlen. Die Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich von Hydrochlorothiazid, ging mit Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose einher. Thiazide, einschließlich von Hydrochlorothiazid, steigern die Ausscheidung von Magnesium im Urin, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann. Die Kalziümexkretion wird durch Thiaziddiuretika vermindert. Dies kann zu einer Hyperkalzämie führen. Wie bei jedem Patienten, der eine Diuretikatherapie erhält, sollte eine periodische Bestimmung der Serumelektrolyte in geeigneten zeitlichen Abständen durchgeführt werden.</p> <p><u>Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel</u> Patienten, die mit Thiaziddiuretika behandelt werden, einschließlich Hydrochlorothiazid, sollten auf klinische Anzeichen einer Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolyt-haushalts hin beobachtet werden.</p> <p>Bei Patienten mit schwerem Natrium- und/oder Volumenmangel, wie solche, die hoch dosierte Diuretika erhalten, kann es in seltenen Fällen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Valsartan und Hydrochlorothiazid, zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Ein Natrium- und/oder Volumenmangel sollte daher vor Therapiebeginn mit dem Kombinationspräparat aus Valsartan und Hydrochlorothiazid ausgeglichen werden.</p>
---	---	---

## Valsacor comp.® 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

### Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz oder anderen Erkrankungen 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 schwerer kongestiver Herzinsuffizienz), ging die Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progressiven Azotämie und in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder Tod einher. Die Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Die Anwendung des Kombinationspräparates aus Valsartan und Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz wurde nicht untersucht.

Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von Valsartan und Hydrochlorothiazid aufgrund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ebenfalls mit einer Störung der Nierenfunktion einhergeht. Valsacor comp. sollte daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

### Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere sollte Valsacor comp. zur Behandlung der Hypertonie nicht angewendet werden, da die Blutharnstoff- und Serumkreatinin-Spiegel bei diesen Patienten ansteigen können.

### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsacor comp. behandelt werden, da deren Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist.

### Aorten- und Mitralklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten, die unter einer Aorten- oder Mitralklappenstenose, bzw. einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie leiden (HOCM), besondere Vorsicht geboten.

### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung und einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 30$  ml/min (siehe Abschnitt 4.2) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die regelmäßige Überwachung der Serum-Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel wird empfohlen, wenn Valsacor comp. bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt wird.

### Nierentransplantation

Es liegen zurzeit keinerlei Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsacor comp. bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsacor comp. mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 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 Angiödemem

Angiöedeme, inklusive Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege hervorrufen und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge, wurden bei Patienten berichtet, die mit Valsartan behandelt wurden; bei einigen dieser Patienten traten Angiöedeme schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. Valsacor comp. sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angiöedeme entwickeln, und Valsacor comp. sollte dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Systemischer Lupus erythematodes

Es wurde in Zusammenhang mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, über eine Verschlimmerung bzw. Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

### Andere Stoffwechselstörungen

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und einen Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure verursachen. Bei diabetischen Patienten kann eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen hypoglykämischen Wirkstoffen notwendig sein.

Thiazide können die Kalziumausscheidung über den Harn vermindern und somit zu einem vorübergehenden und leichten Anstieg der Serumkalziumwerte führen, auch wenn keine Störung des Kalziumstoffwechsels bekannt ist. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann auf einen zugrunde liegenden Hyperparathyroidismus hinweisen. Thiazide sollten abgesetzt werden, bevor eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktion durchgeführt wird.

### Lichtempfindlichkeit

Es wurde im Zusammenhang mit Thiaziddiuretika über Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung eine

Lichtempfindlichkeitsreaktion auftritt, wird die Unterbrechung der Behandlung empfohlen. Wenn die erneute Anwendung des Diuretikums für notwendig gehalten wird, empfiehlt es sich, dem Licht ausgesetzte Bereiche gegen Sonne oder künstliches UVA-Licht zu schützen.

### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Valsartan 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 Valsartan ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Valsartan unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

### Im Allgemeinen

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten. Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid treten bei Patienten mit Allergie und Asthma mit größerer Wahrscheinlichkeit auf.

### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom 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 Winkelverschlussglaukom 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 Winkelverschlussglaukoms zählen u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

### Dopinghinweis

Dieses Arzneimittel enthält Hydrochlorothiazid. Die Anwendung von Valsacor comp. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

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

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

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

### 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 Valsacor comp. 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.

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

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

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

#### Wechselwirkungen im Zusammenhang mit beiden Wirkstoffen Valsartan und Hydrochlorothiazid

#### Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

##### *Lithium*

Während der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Thiaziden, einschließlich von Hydrochlorothiazid, wurde über einen reversiblen Anstieg der Serumlithiumkonzentration und Toxizität berichtet. Aufgrund fehlender Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Valsartan und Lithium wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird die sorgfältige Überwachung der Serumlithiumwerte empfohlen.

#### Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

##### *Andere antihypertensive Wirkstoffe*

Die Kombination aus Valsartan und Hydrochlorothiazid kann die Wirkung anderer Wirkstoffe mit antihypertensiven Eigenschaften (z.B. Guanethidin, Methyl dopa, Vasodilatoren, ACE-Hemmer, AIIRAs (Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten), Betablocker, Kalzium-Kanalblocker und DRIs (Direkte-Renin-Inhibitoren) steigern.

##### *Pressoramine (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)*

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf Pressoramine. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist jedoch ungewiss und nicht so ausgeprägt, um deren Anwendung auszuschließen.

##### *Nonsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs), einschließlich selektiver COX-2-*

#### *Inhibitoren, Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs*

NSAIDs können die blutdrucksenkende Wirkung sowohl der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn diese gleichzeitig angewendet werden. Darüber hinaus kann die gemeinsame Anwendung von Valsacor comp. und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird die Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung, wie auch eine adäquate Hydrierung des Patienten empfohlen.

#### Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Valsartan

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

#### Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

##### *Kaliumsparende Diuretika, Kaliumersatzpräparate, kaliumhaltige Salzersatzpräparate und andere Substanzen, die den Kaliumspiegel erhöhen können*

Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird die Überwachung des Kalium-Plasmaspiegels angeraten.

##### *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 Interaktion*

In Arzneimittelinteraktionsstudien mit Valsartan wurden zwischen Valsartan und folgenden Arzneimitteln keine Interaktionen von klinischer Signifikanz festgestellt: Ci-

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

metidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indomethacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid. Bei Digoxin und Indomethacin könnten Wechselwirkungen mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Valsacor comp. auftreten (siehe Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid).

### Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid

#### Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

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

Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Anwendung von kaliuretischen Diuretika, Corticosteroiden, Laxantien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und -derivaten verstärkt werden.

Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Kombination aus Valsartan und Hydrochlorothiazid verordnet werden müssen, wird zur Überwachung der Kalium-Plasma-Spiegel geraten (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Arzneimittel, die das Auftreten von Torsades de pointes auslösen können*

Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden, wenn es mit Arzneimitteln kombiniert wird, die das Auftreten von Torsades de pointes induzieren könnten, insbesondere Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarhythmika sowie einige Antipsychotika.

##### *Arzneimittel, die den Natriumspiegel im Serum beeinflussen*

Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika usw. verstärkt werden. Bei Langzeit-Anwendung dieser Arzneimittel wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen.

##### *Digitalisglykoside*

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalis-bedingte Herzrhythmusstörungen begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Kalziumsalze und Vitamin D*

Die Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich von Hydrochlorothiazid, zusammen mit Vitamin D oder mit Kalziumsalzen kann den Anstieg der Serumkalziumwerte verstärken. 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 Glucosetoleranz verändern. Es kann notwendig sein, die Dosierung des antidiabetischen Arzneimittels anzupassen.

Aufgrund des Risikos einer Lactatazidose, die auf eine möglicherweise in Verbindung mit Hydrochlorothiazid auftretende Nierenfunktionsstörung zurückzuführen ist, ist Metformin mit Vorsicht anzuwenden.

##### *Betablocker und Diazoxid*

Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Betablockern kann das Risiko einer Hyperglykämie erhöhen. Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die hyperglykämische Wirkung von Diazoxid verstärken.

##### *Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfapyrazon und Allopurinol)*

Eventuell kann eine Dosisanpassung der Urikosurika erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid einen Anstieg des Harnsäurespiegels im Serum bewirken kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfapyrazon kann eventuell notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Allopurinol erhöhen.

##### *Anticholinergische Wirkstoffe und andere Arzneimittel, die die Magenmotilität beeinflussen*

Die Bioverfügbarkeit von Diuretika der Thiazidgruppe kann durch anticholinergische Wirkstoffe (z.B. Atropin, Biperiden) gesteigert werden, offensichtlich aufgrund einer Verminderung der gastrointestinalen Motilität und der Geschwindigkeit der Magenentleerung. Im Gegensatz dazu wird erwartet, dass prokinetische Arzneimittel wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern können.

##### *Amantadin*

Thiazide, einschließlich von Hydrochlorothiazid, können das Risiko von durch Amantadin ausgelösten unerwünschten Wirkungen erhöhen.

##### *Jonenaustauscherharze*

Die Absorption von Thiaziddiuretika, einschließlich von Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin und Colestipol verringert. Dies könnte zu subtherapeutischen

Wirkungen von Thiazid-Diuretika 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 Wirkstoffe*

Thiazide, einschließlich von Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Substanzen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) senken und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.

##### *Nicht depolarisierende Skelettmuskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin)*

Thiazide, einschließlich von Hydrochlorothiazid, potenzieren die Wirkung von Muskelrelaxanzien, beispielsweise Curare-Derivaten.

##### *Ciclosporin*

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtähnlicher Komplikationen verstärken.

##### *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*

In Einzelfällen wurde bei Patienten, die gleichzeitig mit Methyldopa und Hydrochlorothiazid behandelt wurden, das Auftreten einer hämolytischen Anämie berichtet.

##### *Jodkontrastmittel*

Im Fall einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens, insbesondere bei einer hohen Dosierung des Jodkontrastmittels. Die Patienten müssen vor der Anwendung daher rehydriert werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

#### Valsartan

Die Anwendung von Valsartan wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Valsartan im zweiten

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

<p>und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).</p>	<p>Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen. Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.</p>	<p>Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.</p>
<p>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 Valsartan vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Valsartan-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.</p>	<p><u>Stillzeit</u> <u>Valsartan</u> Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsacor comp. in der Stillzeit vorliegen, wird Valsacor comp. nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeburten gestillt werden.</p>	<p>Tabelle 1. Häufigkeit der Nebenwirkungen von Valsartan/Hydrochlorothiazid</p>
<p>Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Valsartan 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 Valsartan ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter Valsartan eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).</p>	<p>Hydrochlorothiazid Hydrochlorothiazid geht in die Muttermilch über. Die Anwendung von Valsacor comp. während der Stillzeit wird nicht empfohlen.</p>	<p><b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Gelegentlich: Dehydrierung <b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Sehr selten: Benommenheit Gelegentlich: Parästhesie Nicht bekannt: Synkopen</p>
<p><u>Hydrochlorothiazid</u> 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, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.</p>	<p><b>4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</b> Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen des Kombinationspräparates aus Valsartan und Hydrochlorothiazid auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist daher zu berücksichtigen, dass es gelegentlich zu Schwindel oder Benommenheit kommen kann.</p>	<p><b>Augenerkrankungen</b> Gelegentlich: Verschwommenes Sehen</p>
<p>Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer</p>	<p><b>4.8 Nebenwirkungen</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und Laborergebnissen berichtet wurden und häufiger bei der Kombination Valsartan plus Hydrochlorothiazid gegenüber Placebo auftraten, sowie nach der Markteinführung aufgetretene Einzelfälle werden nachstehend entsprechend der systemischen Organklasse aufgeführt. Nebenwirkungen, die bekanntermaßen auftreten können, wenn jeder Bestandteil einzeln angewendet wird, die jedoch in den klinischen Studien nicht festgestellt wurden, können auch während der Behandlung mit Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: - sehr häufig (<math>\geq 1/10</math>) - häufig (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) - gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) - selten (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>) - sehr selten (<math>&lt; 1/10.000</math>), - nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)</p>	<p><b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> Gelegentlich: Tinnitus</p>
		<p><b>Gefäßerkrankungen</b> Gelegentlich: Hypotonie</p>
		<p><b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Gelegentlich: Husten Nicht bekannt: Nicht-kardiogenes Lungenödem</p>
		<p><b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr selten: Diarrhöe</p>
		<p><b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b> Gelegentlich: Myalgie Sehr selten: Arthralgie</p>
		<p><b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b> Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörung</p>
		<p><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Gelegentlich: Erschöpfung</p>
		<p><b>Untersuchungen</b> Nicht bekannt: Serumharnsäure erhöht, Serumbilirubin und Serumkreatinin erhöht, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstickstoffs, Neutropenie.</p>
		<p><u>Weitere Informationen zu den einzelnen Bestandteilen</u> Nebenwirkungen, die zuvor bei einem der Einzelbestandteile berichtet wurden, können ebenfalls mögliche Nebenwirkungen bei der Kombination aus Valsartan und Hydrochlorothiazid sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder während der Zeit</p>

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

nach der Markteinführung nicht beobachtet wurden.	karzinom und Plattenepithelkarzinom) <sup>1</sup>	Selten: Verstopfung, gastrointestinales Unwohlsein, Diarrhoe
<u>Tabelle 2. Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Valsartan</u>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr selten: Pankreatitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura	<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>
Nicht bekannt: Absinken der Hämoglobinwerte, Absinken der Hämatokritwerte, Thrombozytopenie	Sehr selten: Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksinsuffizienz	Selten: intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Nicht bekannt: aplastische Anämie	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>
Nicht bekannt: sonstige Überempfindlichkeitsreaktionen/Allergien, einschließlich Serumkrankheit	<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen	<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>
Nicht bekannt: Erhöhung des Serumkaliumspiegels, Hyponatriämie	<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>	Häufig: Urtikaria und andere Formen des Ausschlags
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Sehr häufig: Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosierungen)	Selten: Fotosensibilität
Gelegentlich: Vertigo	Häufig: Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie	Sehr selten: Nekrotisierende Vasculitis und toxisch-epidermale Nekrolyse, ähnliche Symptome wie bei kutanem Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Selten: Hypercalcämie, Hyperglykämie, Glukosurie und eine sich verschlechternde diabetische Stoffwechsellage	Nicht bekannt: Erythema multiforme
Nicht bekannt: Vaskulitis	Sehr selten: Hypochlorämische Alkalose	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Nicht bekannt: Pyrexie, Asthenie
Gelegentlich: Bauchschmerzen	Selten: Depression, Schlafstörungen	<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Nicht bekannt: Muskelkrämpfe
Nicht bekannt: erhöhte Leberfunktionswerte	Selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien	<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>Augenerkrankungen</b>	Häufig: Impotenz
Nicht bekannt: Angioödem, Ausschlag, Pruritus	Selten: Sehstörungen	<sup>1</sup> 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).
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Nicht bekannt: akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss	Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Nicht bekannt: Nierenversagen	<b>Herzkrankungen</b>	Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.
<u>Tabelle 3. Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Hydrochlorothiazid</u>	Sehr selten: Herzrhythmusstörungen	<b>4.9 Überdosierung</b>
Hydrochlorothiazid wird seit Jahren ausgiebig verschrieben, häufig in höheren Dosierungen, als denjenigen, die mit Valsacor comp. angewendet werden. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die in Monotherapie mit Thiazididuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, behandelt wurden:	<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>Symptome</b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	Häufig: posturale Hypotonie	Eine Überdosierung mit Valsartan kann eine ausgeprägte Hypotonie bewirken, die zu
nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzell-	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
	Sehr selten: Atemnot, einschließlich Pneumonie und Lungenödem, Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
	Häufig: Appetitmangel, leichte Übelkeit und Erbrechen	

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

einem verringerten Bewusstseinszustand, Kreislaufkollaps und/oder Schock führen könnte. Darüber hinaus können aufgrund einer Überdosierung des Bestandteils Hydrochlorothiazid die folgenden Anzeichen und Symptome auftreten: Übelkeit, Schläfrigkeit, Hypovolämie und Störungen des Elektrolythaushalts, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen einhergehen.

### Behandlung

Die therapeutischen Maßnahmen hängen vom Zeitpunkt der Einnahme, sowie Art und Schweregrad der Symptome ab, wobei der Stabilisierung des Kreislaufs primäre Bedeutung zukommt.

Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und für eine rasche Salz- und Volumenergänzung gesorgt werden.

Valsartan kann aufgrund seiner starken Plasmaproteinbindung nicht durch Hämodialyse eliminiert werden, wogegen die Clearance von Hydrochlorothiazid mittels Hämodialyse erzielt werden kann.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Valsartan/Hydrochlorothiazid

In einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Doppelblind-Studie mit Patienten, die mit Hydrochlorothiazid 12,5 mg nicht ausreichend eingestellt waren, wurde im Vergleich bei der Behandlung mit der Kombination aus Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg eine signifikant stärkere Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks beobachtet (14,9/11,3 mmHg), als bei Hydrochlorothiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) und Hydrochlorothiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Darüber hinaus sprach im Vergleich ein signifikant größerer Prozentsatz an Patienten (60 %) auf Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg an (diastolischer Blutdruck <90 mmHg bzw. Senkung >10 mmHg), als auf Hydrochlorothiazid 12,5 mg (25 %) und Hydrochlorothiazid 25 mg (27 %).

In einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Doppelblind-Studie mit Patienten, die mit Valsartan 80 mg nicht ausreichend eingestellt waren, wurde bei der Behandlung mit der Kombination aus Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg eine signifikant größere Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks (9,8/8,2 mmHg) festgestellt, als unter Valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) und Valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Darüber hinaus

sprach im Vergleich ein signifikant größerer Prozentsatz an Patienten (51 %) auf Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg an (diastolischer Blutdruck <90 mmHg bzw. Senkung ≥10 mmHg), als auf Valsartan 80 mg (36 %) und Valsartan 160 mg (37 %).

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie mit faktoriellem Design, in der verschiedene Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit ihren jeweiligen Einzelkomponenten verglichen wurden, wurden mit der Kombination aus Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg signifikant größere mittlere Senkungen des systolischen/diastolischen Blutdrucks beobachtet (16,5/11,8 mmHg), als im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den beiden Arzneimitteln allein, d.h. Hydrochlorothiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und Valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Darüber hinaus sprach ein signifikant größerer Prozentsatz der Patienten auf Valsartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (64 %) an (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Reduktion ≥10 mmHg), als auf Placebo (29 %) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (41 %).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten 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 systolischen 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 ≥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 randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie im faktoriellen 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 ≥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%).

Eine dosisabhängige Verminderung der Serum-Kalium-Spiegel trat in kontrollierten klinischen Studien mit Valsartan + Hydrochlorothiazid auf. Die Senkung des Serum-Kalium-Wertes trat bei Patienten, die 25 mg Hydrochlorothiazid erhielten, häufiger auf, als bei Patienten, denen 12,5 mg Hydrochlorothiazid gegeben wurde. In kontrollierten klinischen Studien mit Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde die Kalium senkende Wirkung von Hydrochlorothiazid durch die Kalium sparende Wirkung von Valsartan gemildert.

Positive Effekte von Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sind zurzeit nicht bekannt.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

#### Valsartan

Valsartan ist ein oral aktiver und spezifischer Angiotensin-II-(Ang-II)-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt selektiv auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II nach AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockade durch Valsartan können die freien AT<sub>2</sub>-Rezeptoren stimulieren, was die Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partiell agonistische Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor aus und verfügt über eine sehr viel größere Affinität (ungefähr um das 20.000fache) zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor, als zum AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Soweit bekannt bindet oder blockiert Valsartan keine anderen für die kardiovaskuläre Regulierung wichtigen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle.

Valsartan hemmt nicht das ACE, das auch als Kinase II bekannte Enzym, das Ang I in Ang II umwandelt und Bradykinin abbaut. Da keine Wirkung auf das ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder der Substanz P vorliegt, ist es unwahrscheinlich,

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

dass Angiotensin-II-Antagonisten Hustenreiz verursachen. In klinischen Studien, in denen Valsartan mit einem ACE-Hemmer verglichen wurde, war die Inzidenz für trockenen Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ( $P < 0,05$ ), als bei den mit einem ACE-Hemmer behandelten Patienten (2,6 % versus 7,9 %).

In einer klinischen Studie mit Patienten, die während einer zurückliegenden ACE-Hemmer-Therapie unter trockenem Husten litten, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiaziddiuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ( $P < 0,05$ ).

Die Verabreichung von Valsartan an Patienten mit Hypertonie führt zu einer Senkung des Bluthochdrucks, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 h nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein und die maximale Blutdrucksenkung wird nach 4-6 h erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung hält nach Einnahme über 24 h lang an. Während der Wiederholungsdosierung wird die maximale Blutdrucksenkung im Allgemeinen bei jeder Dosierung innerhalb von 2-4 Wochen erreicht und bei Langzeitbehandlung aufrechterhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid bewirkt eine signifikant stärkere Blutdrucksenkung.

Das plötzliche Absetzen von Valsartan führt zu keinem schnellen Blutdruckanstieg oder anderen unerwünschten klinischen Ereignissen.

Bei Bluthochdruckpatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie wurde nachgewiesen, dass Valsartan die Urinausscheidung von Albumin vermindert. Die MARVAL-Studie (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) untersuchte die Reduzierung der Albuminausscheidung über den Urin (UAE) mit Valsartan (80-160 mg/od) gegenüber Amlodipin (5-10 mg/od), bei 332 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Durchschnittsalter: 58 Jahre; 265 Männer) und Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min.; Amlodipin 55,4 µg/min.), normalem bzw. hohem Blutdruck sowie erhaltener Nierenfunktion (Blutkreatinin  $< 120 \mu\text{mol/l}$ ). Nach 24 Wochen war die UAE unter Behandlung mit Valsartan um 42 % vermindert ( $p < 0,001$ ) (-24,2 µg/min; 95 % CI: -40,4 bis -19,1) und bei Amlodipin um ungefähr 3 % (-1,7 µg/min; 95 % CI: -5,6 bis 14,9), obwohl in beiden Gruppen ähnliche Werte bei der Blutdrucksenkung berichtet wurden. Die DROP-Studie (Diovan Reduction of Proteinuria) untersuchte die Wirkung von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 Bluthochdruckpatienten (BP = 150/88

mmHg) mit Diabetes mellitus Typ 2, Albuminurie (Im Mittel = 102 µg/min; 20-700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l) weiter. Die Patienten wurden randomisiert auf eine von 3 Dosierungen mit Valsartan verteilt (160, 320 und 640 mg/od) und über einen Zeitraum von 30 Wochen behandelt. Der Zweck der Studie bestand darin, die optimale Dosierung von Valsartan zwecks Senkung der UAE bei Bluthochdruckpatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu ermitteln. Nach 30 Wochen lag die prozentuale Änderung der UAE im Vergleich zum Ausgangswert bei einer Dosierung von 160 mg Valsartan (95 %CI: 22 bis 47 %) bei einer signifikanten Minderung um 36 %, und bei einer Dosierung von 320 mg Valsartan bei 44 % (95%CI: 31 bis 54 %). Es wurde der Schluss gezogen, dass eine Dosierung von 160 - 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei Bluthochdruckpatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bewirkt.

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

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

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

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

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-

Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

### Hydrochlorothiazid

Der Wirkort von Thiaziddiuretika liegt primär im früh-distalen Tubulus der Niere. Es wurde nachgewiesen, dass im renalen Kortex ein Rezeptor mit hoher Affinität vorliegt, der den Hauptangriffspunkt für das Thiaziddiuretikum und die Hemmung des NaCl-Transports in das distale Konvolut darstellt. Die Wirkweise der Thiazide beruht auf der Hemmung des Natrium-Chlorid-Symporters, möglicherweise indem sie am Cl--Ort angreifen und dadurch den Elektrolyt-Reabsorptionsmechanismus verändern: und zwar direkt, indem sie die Natrium- und Chlorid-Ausscheidung jeweils in ungefähr gleichem Umfang steigern, und indirekt, indem sie durch diese diuretische Wirkung das Plasmavolumen senken, was wiederum die Plasma-Renin-Aktivität, die Aldosteron-Sekretion und den Kaliumverlust über den Urin steigert und eine Senkung des Serum-Kalium-Spiegels bewirkt.

Die Renin-Aldosteron-Verbindung wird durch Angiotensin II gesteuert, so dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Valsartan die Senkung des Serum-Kalium-Spiegels weniger ausgeprägt ist, als dies bei Monotherapie mit Hydrochlorothiazid beobachtet wird.

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 risikoori-



## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

entierten 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 ist um ungefähr 30 % vermindert, wenn es gleichzeitig mit Valsartan angewendet wird. Die Kinetik von Valsartan wird durch die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid nicht wesentlich beeinflusst. Diese festgestellte Interaktion hat keine Auswirkung auf die gemeinsame Anwendung von Valsartan und Hydrochlorothiazid, da kontrollierte klinische Untersuchungen eine klare antihypertensive Wirkung nachgewiesen haben, die größer ist, als diejenige, die erzielt wird, wenn jeder Wirkstoff allein bzw. ein Placebo gegeben wird.

#### Valsartan

##### *Resorption*

Nach der oralen Anwendung von Valsartan allein wird die maximale Plasmakonzentration von Valsartan nach 2 - 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Die Aufnahme von Nahrung vermindert die Bioverfügbarkeit von Valsartan (gemessen durch AUC) um ca. 40 % und die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) um ungefähr 50 %, allerdings sind die Plasmakonzentrationskurven ab 8 Stunden nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung der AUC hat keinen signifikanten Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit; daher kann die Einnahme von Valsartan unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

##### *Verteilung*

Das Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Gabe liegt im Steady-state bei ungefähr 17 Litern, was darauf hinweist, dass Valsartan sich nicht wesentlich im Gewebe verteilt. Valsartan ist überwiegend an Serum-Proteine gebunden (94-97 %), hauptsächlich an das Serum-Albumin.

##### *Biotransformation*

Valsartan unterliegt nur in geringem Umfang der Biotransformation, da nur ca. 20 % der Dosis als Metaboliten wiedergefunden werden. Im Plasma kommt in niedriger Konzentration ein Hydroxymetabolit vor

(weniger als 10 % der Valsartan AUC). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

##### *Elimination*

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik (t<sub>1/2α</sub> < 1 h und t<sub>1/2β</sub> ca. 9 h). Valsartan wird überwiegend über die Faeces (ungefähr 83 % der Dosis) und den Urin (ungefähr 13 % der Dosis) ausgeschieden, im wesentlichen als unveränderter Wirkstoff. Nach intravenöser Anwendung liegt die Plasma-Clearance von Valsartan bei ungefähr 2 l/h und die renale Clearance bei 0,62 l/h (ca. 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

#### Hydrochlorothiazid

##### *Resorption*

Die Absorption von Hydrochlorothiazid erfolgt nach oraler Anwendung rasch (t<sub>max</sub> ungefähr 2 h). 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 bis 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach 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. Bei wiederholter Gabe lag keine Veränderung der Kinetik von Hydrochlorothiazid vor, und die Akkumulation ist gering, wenn es einmal täglich dosiert wird. Über 95 % der absorbierten Dosis werden als unveränderte Verbindung im Urin ausgeschieden. Die renale Clearance besteht in einer Kombination aus passiver Filtration und aktiver Sekretion in den Nierentubuli.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten:*

Bei einigen älteren Patienten war die systemische Verfügbarkeit von Valsartan etwas höher als bei jungen Patienten. Jedoch erwies sich dieser Unterschied als klinisch nicht relevant.

In begrenztem Umfang vorliegende Daten legen nahe, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei gesunden, als auch bei unter Bluthochdruck leidenden älteren Patienten im Vergleich zu gesunden jungen Freiwilligen vermindert ist.

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:*

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

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR <30 ml/min) und Patienten unter Dialysebehandlung stehen für die feste Dosiskombination aus Valsartan und Hydrochlorothiazid keine Daten zur Verfügung. Valsartan bindet stark an Plasmaprotein und kann daher mittels Dialyse nicht eliminiert werden, während eine Clearance von Hydrochlorothiazid mit Hilfe der Dialyse möglich ist.

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).

##### *Leberfunktionsstörungen:*

In einer pharmakokinetischen Untersuchung an Patienten mit leichter (n=6) bis mittlerer (n=5) Leberfunktionsstörung wurde die Valsartan-Dosis im Vergleich zu gesunden Freiwilligen um ungefähr das 2-fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es stehen keine Daten hinsichtlich der Anwendung von Valsartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.3). Eine Lebererkrankung wirkt sich nicht signifikant auf die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid aus.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die potentielle Toxizität des Kombinationspräparats aus Valsartan und Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe wurde im Rahmen von Studien mit einer Dauer von bis zu sechs Monaten an Ratten und Pinselaffen untersucht. Dabei wurden keine Ergebnisse erhalten, die die Anwendung therapeutischer Dosierungen beim Menschen ausschließen würden.

## Valsacor comp.<sup>®</sup> 320 mg/12,5 mg Filmtabletten

Die Veränderungen, die in den chronischen Toxizitätsstudien durch die Kombination verursacht wurden, sind höchstwahrscheinlich auf die Komponente Valsartan zurückzuführen. Das toxikologische Zielorgan waren die Nieren, wobei die Reaktion beim Pinselaffen ausgeprägter war, als bei der Ratte. Die Kombination führte zu Nierenschäden (Nephropathie mit Tubuluskarzinom basophilen Typs, Anstieg des Plasma-Harnstoffs, Plasma-Kreatinin- und Serum-Kalium-Spiegels, Anstieg der Urinmenge und der Elektrolyte im Urin ab 30 mg/kg/Tag Valsartan + 9 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid bei Ratten und 10 + 3 mg/kg/Tag bei Pinselaffen), wahrscheinlich aufgrund einer Veränderung der renalen Hämodynamik. Diese Dosierungen bei Ratten stellen das 0,9- bzw. 3,5-fache der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD) an Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis dar. Auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis entsprechen diese Dosierungen bei Pinselaffen dem 0,3- bzw. 1,2-fachen der für Valsartan und Hydrochlorothiazid empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD). (Die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag Valsartan in Kombination mit 25 mg/Tag Hydrochlorothiazid und einem Patienten mit einem Körpergewicht von 60 kg aus).

Hohe Dosen von Valsartan und Hydrochlorothiazid in Kombination verursachten ein Abfallen bei den Indizes der roten Blutkörperchen (Anzahl der roten Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit von 100 + 31 mg/kg/Tag bei Ratten und 30 + 9 mg/kg/Tag bei Pinselaffen). Auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis entsprechen diese Dosierungen bei Ratten dem 3- bzw. 12-fachen der für Valsartan und Hydrochlorothiazid empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD). Auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis entsprechen diese Dosierungen beim Pinselaffen dem 0,9- bzw. 3,5-fachen der für Valsartan und Hydrochlorothiazid empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD). (Die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag Valsartan in Kombination mit 25 mg/Tag Hydrochlorothiazid und einem Patienten mit einem Körpergewicht von 60 kg aus).

Bei Pinselaffen wurden Schädigungen der Magenschleimhaut festgestellt (ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Die Kombination führte in der Niere außerdem zu Hyperplasie der afferenten Arteriolen (bei 600 + 188 mg/kg/Tag bei Ratten und ab 30 + 9 mg/kg/Tag bei Pinselaffen). Auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis entsprechen diese Dosierungen beim Pinselaffen dem 0,9- bzw. 3,5-fachen der für Valsartan und Hydrochlorothiazid empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD). Auf

einer mg/m<sup>2</sup>-Basis entsprechen diese Dosierungen bei Ratten dem 18- bzw. 73-fachen der für Valsartan und Hydrochlorothiazid empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD). (Die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag Valsartan in Kombination mit 25 mg/Tag Hydrochlorothiazid und einem Patienten mit einem Körpergewicht von 60 kg aus).

Die oben beschriebenen Wirkungen scheinen auf die pharmakologische Wirkung von Valsartan in hohen Dosierungen zurückzuführen zu sein (Blockade der Angiotensin-II-induzierten Hemmung der Reninfreisetzung, mit Stimulation der reninproduzierenden Zellen) und treten auch bei ACE-Hemmern auf. Diese Ergebnisse scheinen jedoch für die Anwendung von Valsartan in therapeutischen Dosierungen beim Menschen nicht relevant zu sein.

Die Kombination aus Valsartan und Hydrochlorothiazid wurde nicht hinsichtlich Mutagenität, Chromosomenbruch oder Karzinogenität untersucht, da es keinen Nachweis für eine Interaktion zwischen den beiden Wirkstoffen gibt. Jedoch wurden diese Untersuchungen jeweils separat für Valsartan und Hydrochlorothiazid durchgeführt und ergaben keinen Hinweis auf Mutagenität, Chromosomenbruch oder Karzinogenität für Valsartan und keine Mutagenität oder Chromosomenbruch für Hydrochlorothiazid. In einigen experimentellen Modellen wurden mehrdeutige Hinweise auf eine karzinogene Wirkung von Hydrochlorothiazid gefunden.

Bei Ratten führen mütterlicherseits verabreichte toxische Dosierungen von Valsartan (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Gestation und Laktation zu einer niedrigeren Überlebensrate, einer geringeren Gewichtszunahme und einem verzögerten Entwicklungsstand (Ablösung der Ohrmuschel und Öffnung des Gehörgangs) bei den Nachkommen (siehe Abschnitt 4.6). Diese Dosierungen bei Ratten (600 mg/kg/Tag) entsprechen ungefähr dem 18-fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus). Bei Ratten und Kaninchen fanden sich mit der Kombination aus Valsartan/Hydrochlorothiazid ähnliche Ergebnisse. In Untersuchungen zur embryofötalen Entwicklung (Segment II) mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Ratten und Kaninchen ergab sich kein Nachweis für eine Teratogenität; jedoch wurde in Zusammenhang mit der mütterlichen Toxizität eine entsprechende Fötotoxizität beobachtet.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E470b)  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon K 25  
Hochdisperses Siliciumdioxid

##### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 4000  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen (PVC/PE/PVDC-Folie, Aluminiumfolie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 56 x 1, 98 x 1 Filmtabletten in einer Faltschachtel.  
Klinikpackungen mit 280 und 280 x 1 Filmtabletten; Musterpackungen mit 14 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Telefon: (0 47 21) 6 06-0  
Telefax: (0 47 21) 6 06-333  
E-Mail: info@tad.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

75560.00.00

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

09.03.2011 / 06.08.2015

### 10. STAND DER INFORMATION

November 2023

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig