

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Eprosartanmesilat, entsprechend 600 mg Eprosartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 43,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Cremefarbene, kapselförmige Filmtablette mit der Einprägung „5147“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

*Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Eprosartan allein nicht ausreichend behandelt werden kann.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Filmtablette *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* einmal täglich, die morgens eingenommen werden sollte. Eine Umstellung von der Eprosartan-Monotherapie auf die fixe Kombination kann nach 8-wöchiger Blutdruck-Stabilisierung in Erwägung gezogen werden.

#### **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch liegen für diese Altersgruppe nur begrenzte Informationen vor.

#### **Kinder und Jugendliche**

Da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Anwendung bei Kindern nicht belegt sind, wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* nicht empfohlen.

#### **Leberfunktionsstörungen**

Die Anwendung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da derzeit nur begrenzte Erfahrungen mit Eprosartanmesilat in dieser Patientengruppe vorliegen. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### **Nierenfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $\geq$  30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Art der Anwendung

*Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Sulfonamidderivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4. und 4.6)
- Schwere Leberinsuffizienz
- Cholestase und Gallenwegsobstruktionen
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Hämodynamisch signifikante bilaterale Nierenarterienkrankung oder schwere Stenose einer einzelnen funktionsfähigen Niere
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hypercalcämie
- Refraktäre Hyponatriämie
- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Die gleichzeitige Anwendung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* 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).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit bekannten Allergien, eingeschlossen Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten, auf.

### Risikopatienten für Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der anhaltend intrinsischen Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz [NYHA-Klassifikation: Klasse IV], bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer einzelnen funktionsfähigen Niere), besteht unter der Behandlung mit ACE-Hemmern das Risiko, eine Oligurie und/oder progressive Azotämie sowie in seltenen Fällen ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit solcher Ereignisse ist erhöht bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Diuretikum behandelt werden. Es liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonisten wie Eprosartan vor, um eine Aussage darüber zu treffen, ob bei dafür anfälligen Patienten ein ähnliches Risiko für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung besteht. Da bei solchen Patienten ein erhöhtes Risiko für schwere Blutdruckabfälle und Niereninsuffizienz besteht, sollte die Nierenfunktion engmaschig kontrolliert werden.

### Nierenfunktionsstörungen und Nierentransplantation

Wenn Eprosartan plus Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden sollen, sind vor Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Eprosartan plus Hydrochlorothiazid Nierenfunktion, Serumkalium und Harnsäurespiegel zu bestimmen. Bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Eprosartan plus Hydrochlorothiazid sollte diese überdacht werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei bestehender Nierenfunktionsstörung kann eine Hydrochlorothiazid-assoziierte Azotämie auftreten.

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* bei Nierentransplantierten vor.

### Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung erfordert die Anwendung von Eprosartan besondere Sorgfalt, da für diese Patientenpopulation nur begrenzte Erfahrungen vorliegen. Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden, da es eine intrahepatische Cholestase auslösen kann. Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes können ein Leberkoma verursachen.

### Metabolische und endokrine Störungen

Hydrochlorothiazid kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen und eine Dosisanpassung von Antidiabetika erforderlich machen. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Therapie mit *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* manifest werden. Unter einer Dosierung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid in *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* wurden nur leichte metabolische und endokrine Nebenwirkungen (Erhöhung von Cholesterin und Triglyceriden) beobachtet.

### Störungen des Elektrolythaushaltes

Hydrochlorothiazid kann ein Ungleichgewicht des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes hervorrufen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie, Hypomagnesiämie und hypochlorämische Alkalose).

Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika therapiert werden, sollte eine regelmäßige Kontrolle des Elektrolythaushaltes durchgeführt werden. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, oder Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Trimethoprim-haltige Arzneimittel), können zu einer Erhöhung des Serumkaliums führen und sollten daher nur mit Vorsicht zusammen mit Eprosartan angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine spezifische Reaktion hervorrufen, aus der ein Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, eine vorübergehende akute Myopie und ein akutes Engwinkelglaukom resultieren. Die Symptome treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf und beinhalten ein plötzliches Nachlassen der Sehschärfe oder Augenschmerzen. Unbehandelt kann ein akutes Engwinkelglaukom zu einem dauerhaften Verlust der Sehkraft führen. Als erste Maßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Bei weiterhin unkontrollierbarem intraokulären Druck sollte eine sofortige ärztliche oder chirurgische Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können eine bekannte Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin umfassen.

## Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie kann bei Patienten mit schwerem Natrium- oder Volumenmangel auftreten, verursacht z. B. durch hochdosierte Diuretikatherapie, salzarme Kost, Durchfall oder Erbrechen. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit sollte vor der Behandlung mit *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* ausgeglichen werden.

## Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie auch bei der Behandlung mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie Vorsicht angezeigt.

## Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen nicht ausreichend auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* nicht empfohlen.

## Koronare Herzkrankheit

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor.

## Intestinales Angioödem

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

## Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonisten (AIIAs) 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 AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## 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 sollten *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* 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.

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es wurde berichtet, dass Thiazid-Diuretika zu einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses führen.

Hydrochlorothiazid kann zu einem positiven Resultat bei Dopingtests führen.

## 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.

## Lactose-Warnhinweis

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Eprosartan und Hydrochlorothiazid

#### *Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen*

##### *Lithium:*

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern und – selten – Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonisten ist über einen reversiblen Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und Toxizität berichtet worden. Zusätzlich wird durch Thiazid-Diuretika die renale Clearance von Lithium reduziert und damit möglicherweise das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* und Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Sollte sich eine solche Kombination dennoch als notwendig erweisen, ist der Serum-Lithium-Spiegel sorgfältig zu überwachen.

#### *Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:*

##### *Baclofen:*

Eine Verstärkung des antihypertensiven Effekts kann auftreten.

##### *Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR):*

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonisten und NSARs das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, und für eine Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels, insbesondere bei Patienten mit bereits beeinträchtigter Nierenfunktion, erhöhen. Bei kombinierter Gabe ist Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten. Bei den Patienten ist auf einen ausreichenden Flüssigkeitshaushalt zu achten, und es sollte in Betracht gezogen werden, die Nierenfunktion nach Einleitung der kombinierten Therapie und im weiteren Therapieverlauf in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Die kombinierte Anwendung von Losartan und dem NSAR Indometacin führte zu einer Verringerung der Wirksamkeit des Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonisten; ein Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden.

#### *Bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel ist zu berücksichtigen:*

##### *Amifostin:*

Eine Verstärkung des antihypertensiven Effekts kann auftreten.

##### *Andere Antihypertensiva:*

Die blutdrucksenkende Wirkung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* kann durch die gleichzeitige Einnahme anderer Antihypertensiva verstärkt werden.

##### *Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:*

Eine orthostatische Hypotonie kann sich verstärken.

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Eprosartan

### **Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:**

#### *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen:*

Basierend auf den Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-haltige Arzneimittel, ACE-Hemmer), zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen. Falls eine gleichzeitige Verordnung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen können, und *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* notwendig ist, wird die Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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).

## Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid

### **Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:**

#### *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen:*

Der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe von anderen, mit Kaliumverlust und Hypokaliämie assoziierten Arzneimitteln (wie z. B. andere kaliuretischen Diuretika, Laxantien, Kortikosteroiden, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G (Natrium) oder Salicylsäure-Derivaten) verstärkt werden. Aus diesem Grund wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### **Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:**

#### *Calciumsalze und Vitamin D:*

Thiazid-Diuretika können aufgrund einer verminderten Ausscheidung zu einem Anstieg der Serum-Calcium-Spiegel führen. Falls eine gleichzeitige Verordnung von Calcium- oder Calciumersatzpräparate (wie zum Beispiel eine Vitamin D-Therapie) notwendig ist, sollte der Serum-Calcium-Spiegel kontrolliert und die Dosierung des Calciumpräparates entsprechend angepasst werden.

#### *Colestyramin und Colestipol:*

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen beeinträchtigt. Die Wechselwirkung kann jedoch möglicherweise durch versetzte Einnahme von Hydrochlorothiazid und dem Anionenaustauscherharz verringert werden, indem Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach Einnahme des Anionenaustauscherharzes eingenommen wird.

#### *Herzglykoside:*

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten Digitalis-bedingter Herzrhythmusstörungen begünstigen.

#### *Arzneimittel, die durch Störungen des Serum-Kalium-Spiegels beeinflusst werden:*

Regelmäßige Kontrollen des Serum-Kalium-Spiegels und EKGs werden empfohlen, wenn *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* zusammen mit Arzneimitteln gegeben wird, deren Wirkung durch Störungen des Serum-Kalium-Spiegels beeinflusst wird (z. B. Herzglykoside und Antiarrhythmika) sowie auch mit den folgenden Arzneimitteln, die Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) hervorrufen können (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei die Hypokaliämie einen prädisponierenden Faktor für das Auftreten von Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) darstellt:

- Klasse-IA-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin i.v.).

#### *Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin):*

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

#### *Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden):*

Die Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika kann durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und einer Verlangsamung der Magenentleerung erhöht werden.

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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

Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

## *Metformin:*

Metformin sollte nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Es besteht das Risiko einer Lactatazidose aufgrund eines möglichen funktionellen Nierenversagens durch Hydrochlorothiazid.

## *Betablocker und Diazoxid:*

Die hyperglykämische Wirkung von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazid-Diuretika verstärkt werden.

## *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin):*

Die Wirkung von Sympathomimetika könnte abgeschwächt werden.

## *Gichttherapeutika (z. B. Probenecid, Sulfinpyrazon, Allopurinol):*

Da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel im Serum erhöhen kann, ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Urikosurika erforderlich. Eine Dosiserhöhung kann für Probenecid und Sulfinpyrazon notwendig sein. Bei der Kombination mit Thiazid-Diuretika kann es zu einem vermehrten Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol kommen.

## *Amantadin:*

Thiazid-Diuretika können das Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

## *Zytotoxische Arzneimittel (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat):*

Thiazid-Diuretika können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

## *Tetracycline:*

Die gleichzeitige Gabe von Tetracyclinen und Thiazid-Diuretika steigert das durch Tetracycline hervorgerufene Risiko einer Harnstofferrhöhung. Diese Wechselwirkung ist wahrscheinlich nicht auf Doxycyclin übertragbar.

## *Arzneimittel, die den Serum-Natriumspiegel senken:*

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

#### *Eprosartan*

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester 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 (Typ AT1)-Antagonisten (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Therapie mit AIIRAs 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 AIIRAs 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 Abschnitte 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.

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer 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.

## Stillzeit

### *Eprosartan*

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* in der Stillzeit vorliegen, wird *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

## Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. Nichtklinische Daten für Eprosartan zeigten keine Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität. Es liegen keine präklinischen Informationen über mögliche Auswirkungen von Hydrochlorothiazid auf die Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, allerdings ist auf Basis der pharmakodynamischen Eigenschaften ein Einfluss von *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* auf diese Fähigkeiten unwahrscheinlich. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass unter einer Hochdruckbehandlung gelegentlich Schwindel und Müdigkeit auftreten können.

## 4.8 Nebenwirkungen

### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die mit Eprosartan plus Hydrochlorothiazid behandelt werden, sind Kopfschmerzen und unspezifische gastrointestinale Beschwerden, die bei ca. 11 % bzw. 8 % der Patienten (gegenüber 14 % und 8 % mit Placebo) auftreten.

### b) Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

In der folgenden Übersicht sind unerwünschte Wirkungen zusammengefasst, die in placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet oder in der wissenschaftlichen Literatur berichtet wurden. Unter jeder Häufigkeitsangabe sind Daten von Eprosartan, der Kombination Eprosartan plus Hydrochlorothiazid sowie von Hydrochlorothiazid allein aufgeführt (siehe Fußnoten zur Tabelle).

Unerwünschte Wirkungen aus placebokontrollierten klinischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur:

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) <sup>3</sup>

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie		Hämolytische Anämie <sup>1</sup>	Agranulozytose, Aplastische Anämie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit			Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hyperuricämie, Gicht, Hypercholesterinämie			Hypercalcämie, Hypomagnesiämie, Hypertriglyceridämie, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Nervosität, Libidoveränderungen			Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen <sup>2</sup>	Schwindel, Parästhesie				
Augenerkrankungen						Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom <sup>1</sup> , Aderhauterguss <sup>4</sup>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo <sup>2</sup>			
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (z. B. orthostatisch)				Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis		Lungenödem <sup>1</sup> , Pneumonitis <sup>1</sup>	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) <sup>5</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Unspezifische gastrointestinale Beschwerden (z. B. Nausea, Diarrhoe, Vomitus)	Obstipation <sup>2</sup>	Pankreatitis <sup>1</sup>		
Leber- und Gallenerkrankungen						Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Allergische Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Pruritus)	Angioödem			Toxische epidermale Nekrolyse, Lichtempfindlichkeit, Kutaner Lupus erythematodes
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe <sup>2</sup>			Systemischer Lupus erythematodes, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Interstitielle Nephritis, Niereninsuffizienz, eingeschränkte Nierenfunktion bei

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

						Risikopatienten (z. B. Nierenarterien- stenose)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Dys- funktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Fieber			

<sup>1</sup> Häufigkeit basiert auf Daten aus der wissenschaftlichen Literatur für Hydrochlorothiazid

<sup>2</sup> tritt nicht mit höherer Wahrscheinlichkeit auf als unter Placebo

<sup>3</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).

<sup>4</sup> Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

<sup>5</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

## c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung vor. Es gibt Einzelfallberichte nach der Markteinführung, in denen Dosen bis zu 12.000 mg Eprosartan eingenommen wurden. Obwohl bei den meisten Patienten keine Symptome beobachtet wurden, ist zu erwähnen, dass eine Person nach Einnahme von 12.000 mg Eprosartan einen Kreislaufkollaps erlitt, von dem sie sich vollständig erholte. Für Eprosartan plus Hydrochlorothiazid war die höchste eingenommene Dosis 3.600 mg Eprosartan/75 mg Hydrochlorothiazid in suizidaler Absicht. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung dürfte das Auftreten einer Hypotonie sein.

Andere Symptome können im Zusammenhang mit einer Dehydratation und Elektrolytmangel stehen (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und werden sich wahrscheinlich in Form von Übelkeit und Benommenheit äußern. Die Behandlung sollte symptombezogen und unterstützend erfolgen.

Eprosartan wird durch Hämodialyse nicht eliminiert. Inwieweit Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse eliminiert wird, ist nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eprosartan und Diuretika

ATC-Code: C09DA02

#### *Eprosartan*

Eprosartan ist ein nicht-peptidischer, oral aktiver Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonist ohne eine biphenylische oder Tetrazolstruktur, der selektiv an den AT1-Rezeptor bindet.

Angiotensin II spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Es ist das wichtigste Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und bewirkt eine Vasokonstriktion.

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Eprosartan antagonisiert bei Probanden die Wirkung von Angiotensin II auf den Blutdruck, den renalen Blutfluss und die Aldosteronsekretion. Die Blutdrucksenkung bleibt über eine Zeit von 24 Stunden ohne Auftreten einer initialen orthostatischen Dysregulation oder Reflextachykardie erhalten. Ein Abbruch der Behandlung mit Eprosartan führt nicht zu einem schlagartigen Anstieg des Blutdrucks.

Eprosartan beeinträchtigt nicht die autoregulatorischen Mechanismen der Niere. Eine Erhöhung des mittleren effektiven Plasmaflusses durch Eprosartan wurde bei gesunden männlichen Erwachsenen gezeigt.

Eprosartan verstärkt durch Bradykinin verursachte (ACE-vermittelte) Wirkungen, wie z. B. Husten, nicht.

## *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid ist ein gut dokumentiertes Thiazid-Diuretikum. Thiazid-Diuretika nehmen Einfluss auf den renal-tubulären Mechanismus der Elektrolytresorption und bewirken eine vermehrte Ausscheidung von Flüssigkeit, Natrium und Chlorid. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid senkt das Plasmavolumen, steigert die Aktivität des Plasmarenins und erhöht die Aldosteronsekretion mit einem konsekutiven Anstieg der Kaliumausscheidung, verbunden mit Bikarbonatverlusten und Abnahme des Serum-Kalium-Spiegels. Die antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid ist vermutlich auf eine kombinierte harntreibende und eine direkte vaskuläre Aktivität (Reduzierung des vaskulären Widerstandes) zurückzuführen.

## *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 ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten*

In einer placebo-kontrollierten, 8-wöchigen klinischen Untersuchung an 473 Patienten mit essentieller Hypertonie erwies sich die Kombination von 600 mg Eprosartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid als gut verträglich und therapeutisch wirksam. *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* senkte den systolischen und diastolischen Blutdruck in klinisch relevantem Ausmaß und war den Wirkungen beider Einzelkomponenten sowie der Placebowirkung trotz einer hohen Placebo-Antwort ( $p = 0,08$  im Vergleich von Eprosartan allein zu Placebo) statistisch gesichert überlegen.

Die Verträglichkeit von Eprosartan/Hydrochlorothiazid 600 mg/12,5 mg war gleichzusetzen mit der von Eprosartan allein sowie der von Placebo.

In einer anderen Untersuchung erhielten Patienten mit einem diastolischen Blutdruck zwischen 98 und 114 mmHg, die nicht ausreichend auf 600 mg Eprosartan ansprachen, die Kombination *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten* oder behielten die Monotherapie mit 600 mg Eprosartan über weitere 8 Wochen bei. Die Kombination führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten zusätzlichen systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung bei Patienten, die auf die Monotherapie keine zufriedenstellende Blutdrucksenkung gezeigt hatten. Die Verträglichkeit war unter der Kombination und der Monotherapie gleichermaßen gut.

Es liegen nur begrenzte Daten von Patienten im Alter über 80 Jahre vor.

Der Effekt der Kombination von Eprosartan und Hydrochlorothiazid auf die Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität senkt.

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.

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Eprosartan*

Nach oraler Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Eprosartan ca. 13 %. Die maximale Eprosartan-Plasmakonzentration tritt 1 bis 2 Stunden nach Nüchterngabe auf. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Eprosartan beträgt 5 bis 9 Stunden. Nach Langzeiteinnahme von Eprosartan kommt es zu einer leichten Akkumulation (14 %). Die Einnahme von Eprosartan zusammen mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption, senkt aber nicht die Bioverfügbarkeit.

In einem Dosierungsbereich zwischen 100 und 800 mg steigt die Plasmakonzentration etwas geringer als dosisproportional. Dieser Effekt ist am ehesten mit den physikochemischen Eigenschaften der Substanz zu erklären.

Die Plasmaproteinbindung von Eprosartan beträgt 98 % und wird nicht beeinflusst durch Geschlecht, Alter, Leberfunktionsstörungen oder eine leichte bis mäßig schwere Nierenschädigung. Die Plasmaproteinbindung ist bei einer kleinen Zahl von Patienten mit schwerer Nierenschädigung herabgesetzt.

Das Verteilungsvolumen von Eprosartan beträgt ca. 13 l, die Gesamt-Plasma-Clearance etwa 130 ml/min. Nach oraler Gabe von [14C]-Eprosartan wurde etwa 90 % der Radioaktivität in den Fäzes wiedergefunden. Im Urin wurden etwa 7 % ausgeschieden, davon 80 % als Eprosartan.

Sowohl die AUC- als auch die C<sub>max</sub>-Werte von Eprosartan sind bei älteren Patienten (im Durchschnitt etwa um das Zweifache) erhöht, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die AUC-Werte von Eprosartan (nicht jedoch die C<sub>max</sub>-Werte) sind bei Patienten mit Leberschädigung durchschnittlich um etwa 40 % erhöht, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion lagen die mittleren AUC- und C<sub>max</sub>-Werte bei Patienten mit mäßig schwerer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance: 30 – 59 ml/min) um etwa 30 % und bei Patienten mit schwerer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance: 5 – 29 ml/min) um etwa 50 % höher. Es gibt keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Pharmakokinetik.

*In vitro* zeigte Eprosartan keine Hemmung der humanen Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E und 3A.

### *Hydrochlorothiazid*

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Hydrochlorothiazid relativ schnell. Wenn es nüchtern gegeben wird, ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit 5 - 15 Stunden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, es wird sofort über die Nieren ausgeschieden.

Mindestens 61 % der oralen Dosis werden unverändert innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Hydrochlorothiazid überwindet die Plazentaschranke, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

### *Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Die gleichzeitige Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Eprosartan hat keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik der beiden einzelnen Wirkstoffe.

Die Bioverfügbarkeit von Eprosartan und Hydrochlorothiazid wird durch Nahrung nicht beeinflusst, jedoch ist die Resorption verzögert. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden für Eprosartan nach 4 Stunden, für Hydrochlorothiazid nach 3 Stunden erreicht.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die potentielle Toxizität der Kombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid nach oraler Applikation wurde bei Mäusen und Hunden in Toxizitätsstudien mit einer Dauer von bis zu 3 Monaten untersucht. Es ergaben sich keine Befunde, die eine Anwendung therapeutischer Dosierungen beim Menschen ausschließen.

Das toxikologische Zielorgan war die Niere. Die Kombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid rief funktionelle Nierenveränderungen hervor (Anstiege des Serumharnstoffs und des Plasma-Kreatinins). Außerdem wurden bei höheren Dosierungen tubuläre De- und Regenerationen in der Niere bei Maus und Hund hervorgerufen, vermutlich über eine Veränderung der renalen Hämodynamik (Hemmung der Nierenperfusion als Folge der Hypotonie und der dadurch bedingten Hypoxie der Nierentubuli mit Zelldegeneration in den Tubuli).

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Des Weiteren rief die Kombination Hyperplasien der juxtaglomerulären Zellen, eine Abnahme der roten Blutzell-Parameter und Abnahmen des Herzgewichts hervor. Diese Veränderungen scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Eprosartan-Dosierungen ausgelöst zu werden und treten auch bei ACE-Hemmern auf. Die Relevanz dieser Veränderungen für die Anwendung therapeutischer Dosierungen der Eprosartan/Hydrochlorothiazid-Kombination beim Menschen ist unbekannt.

Die Befunde aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen sowohl mit den Einzelstoffen, als auch mit der Kombination ergaben, dass Eprosartan/Hydrochlorothiazid kein relevantes genotoxisches Potential aufweisen.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit der Kombination Eprosartan/Hydrochlorothiazid durchgeführt. Bei Ratten und Mäusen, denen 2 Jahre lang täglich 600 bzw. 2.000 mg/kg KG Eprosartan verabreicht wurden, wurden keine Anzeichen für eine Karzinogenität gefunden.

In einer Dosierung von 10 mg/kg KG/Tag zeigte Eprosartan bei trächtigen Kaninchen nur im Spätstadium der Gravidität maternale und fetale Mortalität. Hydrochlorothiazid hat die maternale und die embryofetale Toxizität von Eprosartan nicht erhöht. Bei einer täglichen Dosierung der Wirkstoffkombination (Eprosartan/Hydrochlorothiazid) bis zu 3/1 mg/kg KG/Tag, zeigten sich weder maternale noch fetale toxische Wirkungen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Crospovidon (Typ B nach Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Gereinigtes Wasser

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Talkum  
Titandioxid  
Macrogol 3350  
Eisen(II,III)-oxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen oder weiße PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackungen mit:

28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

Klinikpackung mit:

280 (= 10 x 28) Filmtabletten

# Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> comp. 600 mg/12,5 mg Filmtabletten

ratiopharm

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

57957.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. August 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Dezember 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig