# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Valsartan Zentiva comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan Zentiva comp 160 mg/25 mg Filmtabletten
Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valsartan Zentiva comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
Jede Fimtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 29,72 mg Lactose-Monohydrat und 0,25 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 71,94 mg Lactose-Monohydrat und 0,50 mg Phospholipide aus Sojabohnen, 0,56 mg Gelborange S, Aluminiumsalz.

Valsartan Zentiva comp 160 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose-Monohydrat und 0,50 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg Filmtabletten
Jede Fimtablette enthält 320 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 156,38 mg Lactose-Monohydrat und1,01 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 143,88 mg Lactose-Monohydrat und 1,01 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Valsartan Zentiva comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten
Pinkfarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette, 11 x 5,8 mm, mit der Prägung „V“ auf einer und der Prägung „H“ auf der anderen Seite.

Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Rote, ovale, bikonvexe Filmtablette, 15 x 6 mm, mit der Prägung „V“ auf einer und der Prägung „H“ auf der anderen Seite.

Valsartan Zentiva comp 160 mg/25 mg Filmtabletten
Orange, ovale, bikonvexe Filmtablette, 15 x 6 mm, mit der Prägung „V“ auf einer und der Prägung „H“ auf der anderen Seite.

Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg Filmtabletten
Pinkfarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette, 18,9 x 7,5 mm, mit der Prägung „V“ auf einer und der Prägung „H“ auf der anderen Seite.

Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten
Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette, 18,9 x 7,5 mm, mit einer Bruchkerbe auf der Stirnseite und an den Seiten sowie der Prägung „V“ auf einer und „H“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination Valsartan Zentiva comp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

*Dosierung*

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette Valsartan Zentiva comp pro Tag. Eine Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen wird empfohlen. In jedem Fall sollte eine Titration zur nächsthöheren Dosis mit den Einzelsubstanzen erfolgen, um das Risiko einer Hypotonie bzw. von anderen Nebenwirkungen zu verringern.
Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten, deren Blutdruck unter einer Valsartan- oder Hydrochlorothiazidmonotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf diese fixe Kombination in Erwägung gezogen werden, sofern die Empfehlung zur Dosiserhöhung mit den Einzelsubstanzen befolgt wird.

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

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

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

*Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten:*
Wenn unter der Behandlung mit Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg nach 8 Wochen kein relevanter zusätzlicher Nutzen gezeigt wird, sollte die Behandlung mit einem alternativen oder zusätzlichen blutdrucksenkenden Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

*Spezielle Patientengruppen*

*Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Valsartan Zentiva comp bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) und Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

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

*Ältere Patienten*
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Kinder und Jugendliche*
Valsartan Zentiva comp wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

*Art der Anwendung*
Valsartan Zentiva comp kann mit oder ohne eine Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen, Soja, Erdnüsse oder einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile.
  *Bei Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg zusätzlich:*
  Überempfindlichkeit gegen Gelborange S.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan Zentiva comp mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 $m^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Änderungen der Serumelektrolyte
*Valsartan*
Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

*Hydrochlorothiazid*
Während der Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle der Serumkaliumspiegel wird empfohlen.
Die Behandlung mit Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Calcium wird durch Thiaziddiuretika vermindert; dies kann zu Hypercalcämie führen.
Wie bei allen Patienten, die eine Diuretikatherapie erhalten, wird in angemessenen Abständen eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte empfohlen.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel
Bei Patienten, die Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhalten, sollte auf klinische Anzeichen von Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt geachtet werden.

Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z. B. bei hoch dosierter Gabe eines Diuretikums) kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit Valsartan/Hydrochlorothiazid eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan Zentiva comp auszugleichen.

Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder anderen Zuständen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens), wurde die Behandlung mit ACE-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder Tod. Die Bewertung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.
Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Valsartan/Hydrochlorothiazid infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Valsartan Zentiva comp sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose
Valsartan Zentiva comp sollte bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte bei diesen Patienten erhöhen können.

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

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie
Wie bei allen Vasodilatatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

Nierenfunktionsstörungen

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

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

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

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

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

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

Andere metabolische Störungen
Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.
Thiazide können die Calciumausscheidung über den Harn reduzieren und so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken, ohne dass eine Erkrankung des Calciummetabolismus vorliegt. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

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

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).

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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und/oder sekundäres Winkelverschlussglaukom
Sulfonamide oder Sulfonamidderivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und/oder einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Symptome beinhalten eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.
Als Erstmaßnahme sollte das Arzneimittel so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei anhaltend unkontrollierbarem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein. (Siehe Abschnitt 4.8.)

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.

*Akute Atemwegstoxizität*
Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der

Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Valsartan Zentiva 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.

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

Lecithin
Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen. Wenn der Patient gegen Erdnüsse oder Soja allergisch ist, darf dieses Arzneimittel nicht eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten zusätzlich Gelborange S. Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

*Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für*
*Lithium*
Eine reversible Zunahme der Serumlithiumkonzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, berichtet. Da durch Thiazide die renale Clearance von Lithium reduziert wird, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität durch Valsartan/Hydrochlorothiazid vermutlich weiter erhöht sein. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die sorgfältige Überwachung der Serumlithiumkonzentration empfohlen.

*Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit*
*- anderen Antihypertensiva*
Valsartan Zentiva comp kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. Guanethidin, Methyldopa, Vasodilatatoren, ACE-Hemmer, AIIRAs (Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten), Betablocker, Calciumantagonisten und DRIs (Direkte-Renin-Inhibitoren)).

*- Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*
Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist jedoch ungewiss und sie ist nicht so ausgeprägt, dass deren Anwendung auszuschließen ist.

*- nicht steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs), einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektiver NSAIDs*
Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige

Anwendung von Valsartan/Hydrochlorothiazid und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wechselwirkungen mit Valsartan

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

*Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für*
*- kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können*
Wenn ein die Kaliumspiegel beeinflussendes Arzneimittel in kombinierter Anwendung mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Plasmakaliumspiegels empfohlen.

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

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

Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

*Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit*
*- Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel im Serum beeinflussen*
Die hypokaliämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Anwendung von kaliuretischen Diuretika, Kortikosteroiden, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylaten verstärkt werden.
Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Valsartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasmakaliumspiegel empfohlen. (siehe Abschnitt 4.4).

*- Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können*
Wegen des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsade de pointes auslösen können, insbesondere Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika sowie einige Antipsychotika.

*- Arzneimitteln, die den Natriumspiegel im Serum beeinflussen*
Die hyponatriämische Wirkung von Diuretika kann durch gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika usw. verstärkt werden. Bei Langzeitanwendung dieser Arzneimittel wird empfohlen, mit Vorsicht vorzugehen.

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

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

- *Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)*
Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.
Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

- *Betablockern und Diazoxid*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Betablockern. Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

- *Arzneimitteln, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)*
Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serumharnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

- *Anticholinergika und anderen Arzneimitteln, die die Magenmotilität beeinflussen*
Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird erwartet, dass prokinetische Arzneimittel wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern können.

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

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

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

- *nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)*

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

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

- *Alkohol, Barbituraten oder Narkotika*
Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika und Substanzen, die zusätzlich eine blutdrucksenkende Wirkung haben (z. B. durch Verringerung der Aktivität des sympathischen zentralen Nervensystems oder der direkten vasodilatatorischen Aktivität), kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.

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

- *jodhaltigen Kontrastmitteln*
Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Schwangerschaft*

*Valsartan*
Die Anwendung von Valsartan wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Valsartan im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von 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.
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).

*Hydrochlorothiazid*
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer

Störung der feto-plazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

*Stillzeit*

*Valsartan*
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsartan Zentiva comp in der Stillzeit vorliegen, wird Valsartan Zentiva comp 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 die Muttermilch über. Die Anwendung von Valsartan Zentiva comp während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Valsartan/Hydrochlorothiazid

| | |
|---|---|
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
| Gelegentlich | Dehydration |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Sehr selten | Schwindel |
| Gelegentlich | Parästhesie |
| Häufigkeit nicht bekannt | Synkope |
| **Augenerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Verschwommenes Sehen |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | |
| Gelegentlich | Tinnitus |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Hypotonie |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Gelegentlich | Husten |
| Häufigkeit nicht bekannt | Nicht kardiale Lungenödeme |

| | |
|---|---|
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Sehr selten | Diarrhö |
| **Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Myalgie |
| Sehr selten | Arthralgie |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | |
| Häufigkeit nicht bekannt | Nierenfunktionsstörungen |
| **Allgemeine Erkrankungen** | |
| Gelegentlich | Ermüdungserscheinungen |
| **Untersuchungen** | |
| Häufigkeit nicht bekannt | Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs, Neutropenie |

Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen
Unerwünschte Ereignisse, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Valsartan/Hydrochlorthiazid sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan

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

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als den in Valsartan/Hydrochlorthiazid enthaltenen verordnet. Die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten:

| | |
|---|---|
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | |
| Nicht bekannt | Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Selten | Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura |
| Sehr selten | Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, |

| | |
|---|---|
| | Knochenmarksinsuffizienz |
| Häufigkeit nicht bekannt | Aplastische Anämie |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| Sehr selten | Überempfindlichkeitsreaktionen |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
| Sehr häufig | Hypokaliämie, erhöhte Blutfettwerte (hauptsächlich bei höheren Dosierungen) |
| Häufig | Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hyperurikämie |
| Selten | Hypercalcämie, Hyperglykämie, Glukosurie und eine sich verschlechternde diabetische Stoffwechsellage |
| Sehr selten | Hypochlorämische Alkalose |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| Selten | Depression, Schlafstörungen |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Selten | Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien |
| **Augenerkrankungen** | |
| Selten | Sehstörungen |
| Häufigkeit nicht bekannt | Sekundäres akutes Engwinkelglaukom, akute Myopie und/oder Aderhauterguss |
| **Herzerkrankungen** | |
| Selten | Herzrhythmusstörungen |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Häufig | Orthostatische Hypotonie |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Sehr selten | Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme, akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4) |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Häufig | Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen |
| Selten | Verstopfung, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhö |
| Sehr selten | Pankreatitis |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | |
| Selten | Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | |
| Häufigkeit nicht bekannt | Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | |
| Häufig | Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag |
| Selten | Photosensibilisierung |
| Sehr selten | Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes |
| Häufigkeit nicht bekannt | Erythema multiforme |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Häufigkeit nicht bekannt | Muskelkrämpfe |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | |
| Häufig | Impotenz |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Häufigkeit nicht bekannt | Pyrexie, Asthenie |

*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*
Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

*Symptome*
Eine Überdosierung mit Valsartan kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie verursachen, die unter Umständen zu Bewusstseinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/oder -schock führen kann. Darüber hinaus können die folgenden Anzeichen und Symptome aufgrund einer Überdosierung mit der Hydrochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Somnolenz, Volumenmangel und Elektrolytstörungen, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen verbunden sind.

*Behandlung*
Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie nach Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte.
Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel sollten rasch verabreicht werden.
Valsartan kann aufgrund seiner starken Plasmabindung nicht durch Hämodialyse eliminiert werden, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse entfernt werden kann.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika; ATC-Code: C09D A03.

*Valsartan/Hydrochlorothiazid*

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

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie an Patienten, die mit 80 mg Valsartan nicht ausreichend kontrolliert wurden, wurde eine signifikant erhöhte mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit der Kombination von 80 mg/12,5 mg Valsartan/Hydrochlorothiazid (9,8/8,2 mmHg) im Vergleich zu 80 mg Valsartan (3,9/5,1 mmHg) und 160 mg Valsartan (6,5/6,2 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter

Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51 %) signifikant höher als unter 80 mg Valsartan (36 %) und 160 mg Valsartan (37 %).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mmHg) und 80 mg Valsartan (8,8/8,6 mmHg) erreicht. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64 %) signifikant höher als unter Placebo (29 %) und Hydrochlorothiazid (41 %).

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

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan nicht ausreichend kontrolliert wurden, wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit der Kombination von 160 mg/25 mg Valsartan/Hydrochlorothiazid (14,6/11,9 mmHg) und 160 mg/12,5 mg Valsartan/Hydrochlorothiazid (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Die Senkung des Blutdrucks bei 160 mg/25 mg im Vergleich zu 160 mg/12,5 mg war ebenfalls statistisch signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/ Hydrochlorothiazid 160/25 mg (68 %) und 160/12,5 mg (62 %) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49 %).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mmHg), 25 mg Hydrochlorothiazid (12,7/9,3 mmHg) und 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) erreicht. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 10 mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81 %) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76 %) signifikant höher als unter Placebo (29 %) und den entsprechenden Monotherapien Hydrochlorothiazid 12,5 mg (41 %), Hydrochlorothiazid 25 mg (54 %) und Valsartan 160 mg (59 %).

*Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg Filmtabletten und Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten:*
In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie an Patienten, die mit 320 mg Valsartan allein nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) wie auch mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) im Vergleich zu 320 mg Valsartan (6,1/5,8 mmHg) beobachtet.

Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 320/25 mg und 320/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um ≥ 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, placebokontrollierten 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 %).

*Für alle Valsartan Zentiva comp Filmtabletten:*
In kontrollierten Studien mit Valsartan plus Hydrochlorothiazid wurde dosisabhängig ein Absinken der Kaliumspiegel beobachtet. Erniedrigte Serumkaliumspiegel traten häufiger bei Patienten auf, die 25 mg Hydrochlorothiazid erhielten, als bei Patienten, die 12,5 mg Hydrochlorothiazid erhielten. In kontrollierten Studien mit Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid durch die kaliumsparende Wirkung von Valsartan ausgeglichen.

Positive Effekte von Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wurden bisher nicht untersucht.
Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität reduziert.

*Valsartan*
Valsartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptorantagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den $AT_1$-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der $AT_1$-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten $AT_2$-Rezeptor, der die Wirkung des $AT_1$-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den $AT_1$-Rezeptor aus. Seine Affinität für den $AT_1$-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stärker als die für den $AT_2$-Rezeptor.
Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten mit Husten nicht zu rechnen. In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6 % vs. 7,9 %). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiaziddiuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).

Die Gabe von Valsartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Bei wiederholter Gabe wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt während der Langzeittherapie erhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

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

Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die MARVAL-(Micro Albuminuria Reduction with Valsartan-)Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/einmal täglich) im Vergleich zu Amlodipin (5–10 mg/einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin < 120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert ($p < 0,001$), und zwar unter Valsartan um 42 % (–24,2 µg/min; 95 % CI: –40,4 bis –19,1) und um etwa 3 % (–1,7 µg/min; 95 % CI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen.

Die „Diovan Reduction of Proteinuria"-(DROP-)Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) mit Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serumkreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 and 640 mg/einmal täglich) und 30 Wochen lang behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 % CI: 22 bis 47%) und um 44% unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

*Hydrochlorothiazid*
Der hauptsächliche Wirkort von Thiaziddiuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiaziddiuretika, die den $Na^+Cl^-$-Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des $Na^+Cl^-$-

Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der $Cl^-$-Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolytreabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serumkaliumkonzentration. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung ist durch Angiotensin II vermittelt, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Valsartan der Kaliumverlust weniger ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

*Valsartan/Hydrochlorothiazid*
Die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid wird bei gleichzeitiger Gabe mit Valsartan um ca. 30 % reduziert. Die Kinetik von Valsartan wird bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid nicht nennenswert beeinflusst. Diese beobachtete Interaktion hat keinen Einfluss auf die gemeinsame Anwendung von Valsartan und Hydrochlorothiazid, weil in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die größer ist als jene der Einzelsubstanzen oder nach Placebogabe.

*Valsartan*
*Resorption*
Nach oraler Einnahme von Valsartan allein werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma in 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 23 %. Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Exposition gegenüber Valsartan (gemessen anhand der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve = AUC) um etwa 40 % und die Spitzenplasmakonzentration ($c_{max}$) um etwa 50 % verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan, nüchtern oder mit einer Mahlzeit, vergleichbar. Die Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

*Verteilung*
Das Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Verabreichung beträgt im Steady State etwa 17 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Valsartan im Gewebe nicht ausgiebig verteilt. Valsartan wird stark an Serumproteine (94–97 %), vor allem an Albumin, gebunden.

*Biotransformation*
Valsartan wird nicht in hohem Maße einer Biotransformation unterzogen, da sich nur etwa 20 % der Dosis als Metaboliten wiederfinden. Ein Hydroxymetabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

*Ausscheidung*
Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{½\alpha}$ < 1 h und $t_{½\beta}$ etwa 9 h). Valsartan wird primär biliär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

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

*Verteilung*
Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.
Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40–70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 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. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal. Über 95 % der resorbierten Hydrochlorothiazid-Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

*Spezielle Patientengruppen*

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

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

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

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

*Leberfunktionsstörungen*

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter (n = 6) bis mäßiger (n = 5) Leberfunktionsstörung war die Exposition gegenüber Valsartan im Vergleich zu gesunden Probanden ca. 2-fach erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Zur Anwendung von Valsartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3). Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die potenzielle Toxizität der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde an Ratten und Krallenaffen in bis zu sechs Monate dauernden Studien nach oraler Applikation geprüft. Es ergaben sich keine Befunde, die eine Anwendung in therapeutischen Dosen beim Menschen ausschließen.

Die bei den Untersuchungen zur chronischen Toxizität durch die Kombination hervorgerufenen Veränderungen dürften vor allem durch die Valsartan-Komponente ausgelöst worden sein. Das toxikologische Zielorgan war die Niere, wobei Krallenaffen empfindlicher reagierten als Ratten. Die Kombination verursachte, vermutlich über Veränderungen der renalen Hämodynamik, Nierenschäden (Nephropathien mit tubulärer Basophilie, Erhöhungen des Plasmaharnstoffs, des Plasmakreatinins und des Serumkaliums, Zunahme des Urinvolumens und der Elektrolyte im Urin, bei Ratten ab 30 mg/kg/Tag Valsartan plus 9 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid, bei Krallenaffen ab 10 plus 3 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer $mg/m^2$-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,3- bis 1,2-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer $mg/m^2$-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Hohe Dosierungen der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid verursachten eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, bei Ratten ab 100 plus 31 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 plus 9 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 3,0- bis 12-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer $mg/m^2$-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer $mg/m^2$-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Bei Krallenaffen kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 plus 9 mg/kg/Tag). Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten Arteriolen in der Niere hervor (bei Ratten bei 600 plus 188 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 plus 9 mg/kg/Tag).
Diese bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- und 3,5-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer $mg/m^2$-Basis. Die bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 18- bzw. 73-Fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer $mg/m^2$-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K 29–K 32
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid
Macrogol 3350
Phospholipide aus Sojabohnen

*Bei Valsartan Zentiva comp 80 mg/12,5 mg zusätzlich:*
Eisen(III)-oxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$
Eisen(II,III)-oxid

*Bei Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg zusätzlich:*
Eisen(III)-oxid
Gelborange S, Aluminiumsalz

*Bei Valsartan Zentiva comp 160 mg/25 mg zusätzlich:*
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$
Eisen(III)-oxid
Eisen(II,III)-oxid

*Bei Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg zusätzlich:*
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$
Eisen(III)-oxid

*Bei Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg zusätzlich:*
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$
Eisen(III)-oxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*Valsartan Zentiva comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten, Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten und Valsartan Zentiva comp 160 mg/25 mg Filmtabletten:*
3 Jahre.

*Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg Filmtabletten und Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten:*
3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

*Valsartan Zentiva comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten, Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten, Valsartan Zentiva comp 160 mg 25 mg Filmtabletten:*
Nicht über 30 ºC lagern.

*Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg Filmtabletten, Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten:*
Nicht über 30 ºC lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium- - oder PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung

Packungen mit 28, 56, 98 oder 100 Filmtabletten
Musterpackungen mit 14 Filmtabletten

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.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

**Zentiva Pharma GmbH**
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb
Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Valsartan Zentiva comp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten:*
80474.00.00

*Valsartan Zentiva comp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten:*

80475.00.00

*Valsartan Zentiva comp 160 mg/25 mg Filmtabletten:*
80476.00.00

*Valsartan Zentiva comp 320 mg/12,5 mg Filmtabletten:*
80477.00.00

*Valsartan Zentiva comp 320 mg/25 mg Filmtabletten:*
80478.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. April 2019

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

---

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).