Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).

Blassgelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VDL“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Dafiro HCT beträgt eine Tablette pro Tag und sollte bevorzugt am Morgen eingenommen werden.

Vor der Umstellung auf Dafiro HCT sollten die Patienten durch eine stabile Dosis der Einzelkomponenten, die zur selben Zeit eingenommen werden, kontrolliert sein. Die Dosierung von Dafiro HCT sollte der Dosierung der Einzelbestandteile der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung entsprechen.

Die höchste empfohlene Dosis von Dafiro HCT beträgt 10 mg/320 mg/25 mg.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Dafiro HCT für die Anwendung bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.3) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Wegen des Valsartananteils ist Dafiro HCT bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. Dafiro HCT ist deshalb für diese Patientengruppe nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor. Bei der Umstellung geeigneter Bluthochdruck-Patienten (siehe Abschnitt 4.1) mit Leberfunktionsstörungen auf Dafiro HCT sollte die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Komponente verwendet werden.

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Dafiro HCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, insbesondere mit der höchsten Dosierung. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind. Bei der Umstellung geeigneter älterer Bluthochdruck- Patienten (siehe Abschnitt 4.1) auf Dafiro HCT sollte die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Komponente verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet essentielle Hypertonie keinen relevanten Nutzen von Dafiro HCT bei Kindern und Jugendlichen (Patienten unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dafiro HCT kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tabletten sind ungeteilt, immer zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit etwas Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m^2), Anurie und Dialysepatienten.

– Die gleichzeitige Anwendung von Dafiro HCT 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).
– Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
– Schwere Hypotonie
– Schock (einschließlich kardiogener Schock)
– Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose)
– Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer unkomplizierter Hypertonie wurde eine übermäßige Blutdrucksenkung, einschließlich orthostatischer Hypotonie, bei 1,7% der mit der Höchstdosis von Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg) behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,8% unter Valsartan/Hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4% unter Amlodipin/Valsartan (10 mg/320 mg) und 0,2% unter Hydrochlorothiazid/Amlodipin (25 mg/10 mg).

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel, wie z.B. unter hochdosierter Diuretikatherapie kann nach Beginn der Behandlung mit Dafiro HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Dafiro HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

Wenn unter Dafiro HCT eine übermäßige Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und, falls erforderlich, physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert werden. Nach Stabilisierung des Blutdrucks kann die Behandlung fortgeführt werden.

Elektrolytveränderungen im Serum

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

In der kontrollierten Studie mit Dafiro HCT hoben sich die entgegengesetzten Wirkungen von Valsartan 320 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg auf den Serum-Kalium-Spiegel bei vielen Patienten annähernd auf. Bei anderen Patienten kann der eine oder der andere Effekt überwiegen. In geeigneten Abständen sollte eine Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen, um mögliche Elektrolytstörungen zu erkennen.

Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliums, sollte in angemessenen Abständen vor allem bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, wie Nierenfunktionsstörungen, Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolytstörungen in der Vorgeschichte, durchgeführt werden, um mögliche Elektrolytungleichgewichte zu entdecken.

Valsartan

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

Hydrochlorothiazid

Die Behandlung mit Dafiro HCT sollte nur nach Korrektur einer Hypokaliämie oder einer bestehenden Hypomagnesiämie erfolgen. Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hypokaliämie bewirken oder eine bereits vorbestehende Hypokaliämie verschlechtern. Thiazid-Diuretika sollten bei Patienten mit Zuständen, die mit erhöhtem Kaliumverlust einhergehen, zum Beispiel Nephropathien mit Salzverlust und prärenale (kardiogene) Einschränkung der Nierenfunktion, mit Vorsicht angewendet werden. Entwickelt sich eine Hypokaliämie während einer Hydrochlorothiazid-Therapie, sollte Dafiro HCT bis zu einer stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischen Alkalose herbeiführen oder eine bestehende Hyponatriämie verschlechtern. Es wurde Hyponatriämie, begleitet von neurologischen Symptomen (Übelkeit, fortschreitende Desorientierung, Apathie), beobachtet. Eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyponatriämie begonnen werden. Falls sich eine schwere oder schnell einsetzende Hyponatriämie während der Therapie mit Dafiro HCT entwickelt, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung der Natriämie unterbrochen werden.

Alle Patienten, die mit Thiazid-Diuretika behandelt werden, sollten regelmäßig hinsichtlich eines Ungleichgewichts der Elektrolyte, speziell Kalium, Natrium und Magnesium, beobachtet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Dafiro HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte (einschließlich Kalium-), Kreatinin- und des Harnsäurespiegel empfohlen. Dafiro HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2) ist keine Dosisanpassung von Dafiro HCT erforderlich.

Nierenarterienstenose

Dafiro HCT sollte mit Vorsicht zur Behandlung von Hypertonie bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere angewendet werden, da sich Blut-Harnstoff und Serumkreatinin bei diesen Patienten erhöhen können.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Dafiro HCT bei Patienten, die vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Leberfunktionsstörungen

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertzeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosierung von Valsartan 80 mg. Dafiro HCT ist deshalb für diese Patienten nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Angioödeme

Bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, wurde über Angioödeme, inklusive Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge bewirken, berichtet. Bei einigen dieser Patienten traten Angioödeme schon vorher unter anderen Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern auf. Dafiro HCT sollte bei Patienten, die Angioödeme entwickeln, sofort abgesetzt und darf nicht erneut verabreicht werden.

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit/Post-Myokard-Infarkt

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei entsprechend veranlagten Personen Veränderungen der Nierenfunktion erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, war die Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) akutem Nierenversagen und/oder Tod verbunden. Ähnliche Ereignisse wurden für Valsartan berichtet. Die Evaluierung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder Post-Myokard-Infarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion beinhalten.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit einer nicht ischämischen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV (Klassifizierung nach der New York Heart Association) war Amlodipin mit einer erhöhten Anzahl von Berichten über Lungenödeme verbunden, obwohl es im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz gab.

Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Höchstdosis von Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, verabreicht wird, da für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten vorliegen.

Aorten- und Mitralklappenstenose

Wie bei allen anderen Vasodilatatoren, ist bei Patienten mit Mitralklappenstenose bzw. signifikanter Aortenstenose, die nicht hochgradig ist, besondere Vorsicht angebracht.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) 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 AIIRAs wird als zwingend erforderlich angesehen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiviert ist. Deshalb wird Dafiro HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Systemischer Lupus erythematodes

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

Andere metabolische Störungen

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

Wegen des Hydrochlorothiazid-Anteils ist Dafiro HCT bei symptomatischer Hyperurikämie kontraindiziert. Hydrochlorothiazid kann aufgrund einer reduzierten Harnsäureclearance zu einem Anstieg des Serumspiegels der Harnsäure führen und eine Hyperurikämie auslösen oder verschlechtern sowie bei anfälligen Patienten Gicht auslösen.

Thiazide reduzieren die Kalziumausscheidung über den Harn und können so eine vorübergehende und

leichte Erhöhung des Serumkalziums bewirken, ohne dass bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels vorliegen. Dafiro HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Dafiro HCT sollte abgesetzt werden, wenn sich während der Behandlung eine Hyperkalzämie entwickelt. Kalziumwerte im Serum sollten während einer Behandlung mit Thiaziden regelmäßig überwacht werden. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden, verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilität berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit Dafiro HCT 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.

Akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

Allgemeines

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

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Blutdruckkontrolle, ist bei älteren Patienten geboten, insbesondere bei der Höchstdosis von Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, weil nur wenige Daten bei dieser Patientenpopulation verfügbar sind.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor- Antagonisten (ARBs) 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, ARBs 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 ARBs sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Dafiro HCT wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Deshalb sind in diesem Abschnitt nur bekannte Wechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe mit anderen Arzneimitteln aufgeführt.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Dafiro HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Wirkstoffe verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Dafiro HCT Einzelkomponente	***Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen***	***Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln***
Valsartan und HCT	Lithium	Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten einschließlich Valsartan oder Thiaziden, berichtet. Da die renale Clearance von Lithium durch Thiazide reduziert ist, kann möglicherweise das Risiko einer Lithium-Toxizität mit Dafiro HCT weiter erhöht sein. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium- Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kali-	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel

	umpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung des Kalium-Plasma-Spiegels angezeigt.
Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

Dafiro HCT Einzelkomponente	***Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen***	***Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln***
Amlodipin	CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibtoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	CYP3A4-Induktoren (Antikonvulsiva, z.B. [z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, Hypericum perforatum [Johanniskraut])	Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.
	Simvastatin	Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.
	Dantrolen (Infusion)	Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Valsartan und HCT	Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs	NSAIDs können sowohl die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn sie zusammen gegeben werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Dafiro HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Behandlungsbeginn eine Überwachung der

		Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.
Valsartan	Inhibitoren der Uptake-Transporter (Rifampicin, Ciclosporin) oder Efflux-Transporter (Ritonavir)	Die Ergebnisse einer In-Vitro-Studie mit humanem Lebergewebe weisen darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (Ritonavir) kann die systemische Valsartan-Exposition erhöhen.
HCT	Alkohol, Barbiturate oder Narkotika	Die gleichzeitige Gabe von Thazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z.B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
	Amantadin	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
	Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität	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 angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
	Antidiabetika (z.B. Insulin und orale Antidiabetika)	Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden.
	Metformin	Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
	Beta-Blocker und Diazoxid	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
	Ciclosporin	Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.
	Zytotoxische Substanzen	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
	Digitalis-Glykoside	Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschter Effekt auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.
	Jodhaltige Kontrastmittel	Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem

		bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
	Ionenaustauscherharze	Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen bei Gabe von Hydrochlorothiazd mindestens 4 Stunden vor oder 4 – 6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
	Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen	Die hypokalämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe kaliuretischer Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylsäurederivate oder Antiarrhythmika verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Amlodipin-Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verordnet werden, ist eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma angezeigt.
	Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen	Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
	Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die Torsades des Pointes auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika
	Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)	Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
	Methyldopa	Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
	Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin)	Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.
	Andere Antihypertensiva	Thiazide verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatatoren, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, AIIRAs und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs])
	Catecholamine (z.B. Noradrenalin, Adrenalin)	Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verrin-

		gern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.
	Vitamin D und Kalziumsalze	Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

Keine Wechselwirkung

Dafiro HCT Einzelkomponente	***Bekannte Wechsel-wirkungen mit folgenden Arzneistoffen***	***Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln***
Valsartan	Andere (Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipine, Glibenclamid)	Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid. Einige dieser Substanzen könnten mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Dafiro HCT in Wechselwirkung treten (siehe Wechselwirkungen in Zusammenhang mit HCT).
Amlodipin	Andere	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

Duale RAAS-Blockade mit ARBs, ACE-Hemmern oder Aliskiren

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, ARBs 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unumgänglich erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft 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 Ultraschalluntersu-

chungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf das Auftreten einer Hypotonie hin untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verwendung von Dafiro HCT bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten der Einzelkomponenten wird die Anwendung von Dafiro HCT während des ersten Trimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan und/oder Amlodipin während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern. Die Anwendung von Dafiro HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Dafiro HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien mit Dafiro HCT zur Fertilität vor.

Valsartan

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m^2-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Patienten, die Dafiro HCT einnehmen und Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.
Amlodipin kann geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Dafiro HCT an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil von Dafiro HCT beruht auf klinischen Studien mit Dafiro HCT und dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Komponenten Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Dafiro HCT wurde bei Gabe der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg im Rahmen einer kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie (8 Wochen) an 2.271 Patienten, von denen 582 Valsartan in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht. Es traten überwiegend leichte und vorübergehende Nebenwirkung auf, die nur selten ein Absetzen der Therapie erforderten. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie mit Dafiro HCT in dieser aktiv- kontrollierten klinischen Studie waren Schwindel und Hypotonie (0,7%).
In der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie wurden unter der Dreifachkombination gegenüber den bekannten Wirkungen der Mono- oder Zweifachtherapie keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.
Die mit der Wirkstoffkombination von Dafiro HCT in der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie beobachteten Laborwertveränderungen waren geringgradig und entsprachen den pharmakologischen Wirkmechanismen der Einzelwirkstoffe. Das Vorhandensein von Valsartan in der Dreifachkombination bewirkte eine Abschwächung der hypokalämischen Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden, nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit aufgeführten Nebenwirkungen betreffen Dafiro HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) sowie Amlodipin, Valsartan und HCT als Einzelsubstanzen.
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).

Nebenwirkungen	***Häufigkeit***			
	Dafiro HCT	***Amlodipin***	***Valsartan***	***HCT***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Agranulozytose, Knochenmark-versagen	--	--	--	Sehr selten
Hämoglobin und Hämatokrit verrin-gert	--	--	Nicht bekannt	--
Hämolytische Anämie	--	--	--	Sehr selten
Leukopenie	--	Sehr selten	--	Sehr selten
Neutropenie	--	--	Nicht bekannt	--
Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura		Sehr selten	Nicht bekannt	Selten
Aplastische Anämie	--	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				
Überempfindlichkeit	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Anorexie	Gelegentlich	--	--	--
Hyperkalzämie	Gelegentlich	--	--	Selten
Hyperglykämie	--	Sehr selten	--	Selten
Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--	--
Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
Hypochlorämische Alkalose	--	--	--	Sehr selten
Hypokaliämie	Häufig	--	--	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	--	--	--	Häufig
Hyponatriämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status	--	--	--	Selten
Psychiatrische Erkrankungen				
Depression	--	Gelegentlich	--	Selten
Schlaflosigkeit/Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--	
Verwirrung		Selten		
Erkrankungen des Nervensystems				
Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--	--
Schwindel	Häufig	Häufig	--	Selten
Schwindel bei Lagewechsel, Belas-tungsschwindel	Gelegentlich	--	--	--
Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Extrapyramidales Syndrom	--	Nicht bekannt	--	--
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	--	Selten
Hypertonie	--	Sehr selten	--	--
Lethargie	Gelegentlich	--	--	--
Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Periphere Neuropathie, Neuropathie	Gelegentlich	Sehr selten	--	--
Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	--	--
Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Tremor	--	Gelegentlich	--	--
Hypästhesie		Gelegentlich		
Augenerkrankungen				
Akutes Engwinkelglaukom	--	--	--	Nicht bekannt
Beeinträchtigung des Sehrvermögens				
Sehstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Tinnitus	--	Gelegentlich	--	--
Schwindel	Gelegentlich	--	Gelegentlich	--
Herzerkrankungen				
Palpitationen	--	Häufig	--	--

Tachykardie	Gelegentlich	--	--	--
Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--	Selten
Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--	--
Gefäßerkrankungen				
Flush	--	Häufig	--	--
Hypotonie	Häufig	Gelegentlich	--	--
Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--	Häufig
Phlebitis, Thrombophlebitis	Gelegentlich	--	--	--
Vaskulitis	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	--
Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Atemnot, Lungenödem, Pneumonitis	--	--	--	Sehr selten
Rhinitis	--	Gelegentlich	--	--
Halsreizung	Gelegentlich	--	--	--
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Abdominale Beschwerden, Oberbauchschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Selten
Mundgeruch	Gelegentlich	--	--	--
Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--	--
Verstopfung	--	--	--	Selten
Verminderter Appetit	--	--	--	Häufig
Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	--	--
Gastritis	--	Sehr selten	--	--
Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--	--
Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--	Häufig
Pankreatitis	--	Sehr selten	--	Sehr selten
Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen				
Abnormer Leberfunktionstest, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Blut	--	Sehr selten**	Nicht bekannt	--
Hepatitis	--	Sehr selten	--	--
Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Alopezie	--	Gelegentlich	--	
Angioödem	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Bullöse Dermatitis	--	--	Nicht bekannt	--
Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes	--	--	--	Sehr selten
Erythema multiforme	--	Sehr selten	--	Nicht bekannt
Exanthem	--	Gelegentlich	--	--
Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Photosensibilitätsreaktion*	--	Sehr selten	--	Selten
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
Purpura	--	Gelegentlich	--	Selten
Ausschlag	--	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
Verfärbung der Haut	--	Gelegentlich	--	--
Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--	Häufig
Nekrotisierende Vaskulitis und toxischepidermale Nekrolyse	--	--	--	Sehr selten

Exfoliative Dermatitis	--	Sehr selten	--	--
Stevens-Johnson-Syndrom	--	Sehr selten	--	--
Quincke-Ödem	--	Sehr selten	--	--
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Arthralgie	--	Gelegentlich	--	--
Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--	--
Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
Muskelschwäche	Gelegentlich	--	--	--
Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
Gliederschmerzen	Gelegentlich	--	--	--
Knöchelschwellung	--	Häufig	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Blutkreatininspiegel erhöht	Gelegentlich	--	Nicht bekannt	--
Miktionsstörungen		Gelegentlich		
Nykturie	--	Gelegentlich	--	--
Pollakisurie	Häufig	Gelegentlich		
Nierenerkrankung	--	--	--	Nicht bekannt
Akutes Nierenversagen	Gelegentlich	--	--	Nicht bekannt
Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Impotenz	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
Gynäkomastie		Gelegentlich	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Abasie, Gangstörungen	Gelegentlich	--	--	--
Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich	--
Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Ödeme	Häufig	Häufig	--	--
Schmerzen	--	Gelegentlich	--	--
Fieber	--	--	--	Nicht bekannt
Untersuchungen				
Lipide erhöht	--	--	--	Sehr häufig
Blutharnstoffstickstoff erhöht	Gelegentlich	--	--	--
Blutharnsäure erhöht	Gelegentlich	--	--	
Glukosurie				Selten
Blutkaliumspiegel vermindert	Gelegentlich	--	--	--
Blutkaliumspiegel erhöht	--	--	Nicht bekannt	--
Gewichtszunahme	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--	--

* Siehe Abschnitt 4.4 Photosensibilität

** Meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Dafiro HCT liegen bisher keine Erfahrungen vor. Das wichtigste Symptom einer Überdosierung mit Valsartan ist wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypotonie mit Schwindel. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen. Unter Amlodipin wurde eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Behandlung
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid
Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Dafiro HCT erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.
Amlodipin
Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde bei gesunden Freiwilligen gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert.
Es ist unwahrscheinlich, dass Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden kann.
Valsartan
Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan über Hämodialyse entfernt werden kann.
Hydrochlorothiazid
Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid führt zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten.
In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX01.
Wirkmechanismus
Dafiro HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten, Valsartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt.
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Dafiro HCT wurde im Rahmen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten mit Hypertonie geprüft. Insgesamt 2.271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (der mittlere systolische/ diastolische Blutdruck lag zu Studienbeginn bei 170/107 mmHg) erhielten Amlodipin/ Valsartan/ Hydrochlorothiazid 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/ 320 mg oder Hydrochlorothiazid/Amlodipin 25 mg/10 mg. Die Kombinationstherapien wurden zu Beginn der Studie in niedrigerer Dosierung eingeleitet und bis Woche 2 zur vollen Dosis aufdosiert.
In Woche 8 belief sich die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks auf 39,7/24,7 mmHg unter Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochloro-thiazid, 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und 31,5/19,5 mmHg unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid. Die Dreifachkombination war jeder der drei Dualtherapien hinsichtlich der Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks statistisch überlegen. Die systolische/diastolische Blutdrucksenkung unter Dafiro HCT übertraf diejenige unter Valsartan/Hydrochlorothiazid um 7,6/5,0 mmHg, unter Amlodipin/Valsartan um 6,2/3,3 mmHg und unter Amlodipin/ Hydrochlorothiazid um 8,2/5,3 mmHg. Der volle Umfang der blutdrucksenkenden Wirkung wurde 2 Wochen nach Erreichen der Höchstdosis von Dafiro HCT erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung (<140/90 mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Dafiro HCT behandelten Patienten erreicht werden (71% gegenüber 45 bis 54%; p <0,0001).
In einem Teilkollektiv von 283 Patienten, bei denen eine ambulante Blutdruckkontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich unter der Dreifachkombination im Vergleich zu Valsartan/ Hydrochlorothiazid, Valsartan/Amlodipin und Hydrochlorothiazid/Amlodipin eine klinisch und statistisch überlegene Senkung der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte.
Amlodipin
Wirkmechanismus
Die Amlodipin-Komponente von Dafiro HCT hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt.
Pharmakodynamische Wirkung
Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-

Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.
Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.
Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.
Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.
Wie bei anderen Calciumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolische Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.
Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.
Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, vasospastischer Angina und angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5 – 10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10 – 40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5 bis 25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.
Insgesamt 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).
Primärer kombinierter Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95%-KI [1,25-1,52] p<0,001). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95%-KI [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan

Wirkmechanismus

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT_1, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Gabe von Valsartan bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.
Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Die maximale Blutdrucksenkung wird bei wiederholter Anwendung mit allen Dosierungen im Allgemeinen nach 2 bis 4 Wochen erreicht.

Hydrochlorothiazid

Wirkmechanismus

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den Na^+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 Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen,

indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dafiro HCT eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei essentieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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

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

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und ARBs bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 ARB 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

Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Gabe von Dafiro HCT an durchschnittlich gesunde Erwachsene werden die Spitzenkonzentrationen von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid innerhalb von 6 bis 8 Stunden, 3 Stunden bzw. 2 Stunden erreicht. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid aus Dafiro HCT sind gegenüber der Gabe als Monopräparate unverändert.

Amlodipin

Resorption: Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenspiegel nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 64% und 80%. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In-vitro-Studien mit Amlodipin haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation: Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

Elimination: Die Elimination von Amlodipin aus dem Plasma erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7 bis 8 Tage erreicht. 10% des ursprünglichen Amlodipin werden als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metabolite über den Urin ausgeschieden.

Valsartan

Resorption: Nach oraler Gabe von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenspiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23%. Nahrung verringert die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan um ca. 40% und den Plasma-Spitzenspiegel (C_{max}) um ca. 50%. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC ist jedoch nicht von einer klinisch signifikanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen von Valsartan beträgt nach intravenöser Gabe im Steady-State etwa 17 l. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan wird stark (zu 94 bis 97%) an Serumproteine, vor allem an Serumalbumin, gebunden.

Biotransformation: Valsartan wird nicht zu einem hohen Grad verstoffwechselt, und lediglich 20% der Dosis werden in Form von Metaboliten wieder gefunden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen nachgewiesen (weniger als 10% der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakolo-

gisch inaktiv.
Elimination: Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{½α}$ <1 Stunde und $t_{½ß}$ ungefähr 9 Stunden). Valsartan wird hauptsächlich über den Stuhl (ca. 83% der Dosis) und den Urin (ca. 13% der Dosis) als unveränderte Substanz ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/Stunde und die renale Clearance 0,62 l/Stunde (ungefähr 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 gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70% nach oraler Gabe.
Verteilung: Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40 bis 70%), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.
Biotransformation: Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert.
Elimination: Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.
Spezielle Patientengruppen
Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)
Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.
Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)
Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenspiegel ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70% höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.
Die systemische Exposition gegenüber Valsartan ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren leicht erhöht; dieser Befund besitzt jedoch keine bekannte klinische Signifikanz.
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.
Da die drei Komponenten von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen werden, wird eine normale Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Nierenfunktionsstörungen
Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz, bei der die renale Clearance lediglich 30% der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.
Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung können daher die übliche Anfangsdosis erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. 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 von Hydrochlorothiazid beobachtet. Dafiro HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Leberfunktionsstörungen
Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40 bis 60% erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Dafiro HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid
Eine Vielzahl von präklinischen Sicherheitsstudien mit Amlodipin, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Valsartan/Hydrochloro-thiazid, Amlodipin/Valsartan und Amlodipin/Valsartan/ Hydrochlorothiazid (Dafiro HCT) an verschiedenen Tierarten hat keine Hinweise auf eine systemische oder organspezifische Toxizität ergeben, die die Entwicklung von Dafiro HCT für die klinische Anwendung beim Menschen nachteilig beeinflussen

würde.
Präklinische Sicherheitsstudien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten durchgeführt. Die Kombination führte erwartungsgemäß zu einer Verminderung der Erythrozytenmasse (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Retikulozyten) sowie zu einem Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumkonzentration im Serum, zu juxtaglomerulärer Hyperplasie der Nieren und fokalen Erosionen im Drüsenmagen von Ratten. Alle diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 4-wöchigen Erholungsphase als reversibel und werden als übersteigerte pharmakologische Wirkungen angesehen.
Da es keine Hinweise auf Wechselwirkungen irgendwelcher Art zwischen diesen seit langer Zeit in Verkehr befindlichen Wirkstoffen gibt, wurde die Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid- Kombination nicht auf Genotoxizität oder Kanzerogenität geprüft. Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid wurden allerdings einzeln mit negativem Ergebnis auf Genotoxizität und Kanzerogenität geprüft.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.
Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).
In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Blut-Harnstoff-Stickstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 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).
Bei Marmosetten wurden bei vergleichbaren Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien einschließlich eines Anstieges von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin.
Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Überzug:
Hypromellose
Macrogol 4000
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackung. Eine Blisterpackung enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.
Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.
Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 20 Umkartons mit jeweils 14 Tabletten.
Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC zur Verwendung in Krankenhäusern:
Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.
Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 4 Umkartons mit jeweils 70 Tabletten.
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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/574/013-024

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. November 2009 / 6. November 2014

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.