Valsamtrio® 5 mg/160 mg/12,5 mg;- 5 mg/160 mg/25 mg; - 10 mg/160 mg/12,5 mg;- 10 mg/160 mg/25 mg; - 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valsamtrio® 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsamtrio® 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Valsamtrio® 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Valsamtrio® 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Valsamtrio® 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Valsamtrio 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

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

Valsamtrio 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Valsamtrio 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Valsamtrio 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Weiße bis fast weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung K1; Maße: ca. 13 x 8 mm.

Valsamtrio 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung K3; Maße: ca. 13 x 8 mm.

Valsamtrio 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten
Pinkfarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung K2; Maße: ca. 13 x 8 mm.

Valsamtrio 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten
Braungelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung K4; Maße: ca. 13 x 8 mm.

Valsamtrio 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten
Braunrote, ovale, bikonvexe Filmtabletten; Maße: ca. 18 x 9 mm.

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 Valsamtrio beträgt 1 Tablette pro Tag und sollte bevorzugt am Morgen eingenommen werden.

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

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

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Valsamtrio 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 m2) 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).

Eingeschränkte Leberfunktion

Wegen des Valsartananteils ist Valsamtrio 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. Valsamtrio 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 Valsamtrio sollte die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Komponente verwendet werden.

Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Valsamtrio 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 Valsamtrio, 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 Valsamtrio, 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 Valsamtrio sollte die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Komponente verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Valsamtrio 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 Amlodipin/Valsartan/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, Hyponaträmie, 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 Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT eine symptomatische Hypotonie auftreten. Amlodipin/Valsartan/HCT sollte nur nach Ausgleich eines vorbestehenden Salz- und/oder Volumenmangels angewendet werden.

Wenn unter Amlodipin/Valsartan/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/HCT

In der kontrollierten Studie mit Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT bis zu einer stabilen Korrektur des Kaliumgleichgewichts abgesetzt werden.

Thiazid-Diuretika können ein erneutes Auftreten einer Hyponatriämie und hypochloräemischen 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 Amlodipin/Valsartan/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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Thiazid-Diuretika können eine Azotämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auslösen. Wenn Amlodipin/Valsartan/HCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte (einschließlich Kalium-), Kreatinin- und des Harnsäurespiegels empfohlen. Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT erforderlich.

Nierenarterienstenose

Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT bei Patienten, die vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.

Eingeschränkte Leberfunktion

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. Amlodipin/Valsartan/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. Amlodipin/Valsartan/HCT sollte bei Patienten, die Angioödeme entwickeln, sofort abgesetzt und darf nicht erneut verabreicht werden.

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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

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 Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/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. Amlodipin/Valsartan/HCT ist bei Patienten mit Hyperkalzämie kontraindiziert und sollte nur nach Korrektur einer vorbestehenden Hyperkalzämie eingesetzt werden. Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamid und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Ein un-

behandeltes akutes Winkelverschlussglaukom 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 Winkelverschlussglaukoms 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 Amlodipin/Valsartan/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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV- Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT die blutdrucksenkende Wirkung anderer blutdrucksenkender Wirkstoffe verstärken kann.

Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT weiter erhöht sein. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel 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

Amlodipin/Valsartan/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-Inhibitoren (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])	Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).
	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 Amlodipin/Valsartan/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 Nebenwirkung 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 verschrieben 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 ande-

		ren 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, verringern. 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).

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) einhergeht (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 Ultraschalluntersuchungen 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 feto-plazentaren 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 Amlodipin/Valsartan/HCT bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten der Einzelkomponenten wird die Anwendung von Amlodipin/Valsartan/HCT während des ersten Trimesters nicht empfohlen und ist während des zweiten und dritten Trimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan 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 Amlodipin/Valsartan/HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT einnehmen und Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen sollten beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

- 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)

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT in dieser aktivkontrollierten 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 Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT (Amlodipin/Valsartan/HCT) sowie Amlodipin, Valsartan und HCT als Einzelsubstanzen.

MedDRA-Organsystemklasse	**Nebenwirkungen**	**Häufigkeit**			
		Amlodipin/ Valsartan/ HCT	**Amlodipin**	**Valsartan**	**HCT**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)	-	-	-	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Knochenmarkversagen	-	-	-	sehr selten
	Hämoglobin und Hämatokrit verringert	-	-	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, Belastungsschwindel	gelegentlich	-	-	-
	Dysgeusie	gelegentlich	gelegentlich	-	-
	Extrapyramidales Syndrom	-	nicht bekannt	-	-
	Kopfschmerzen	häufig	häufig	-	selten
	Hypertonus	-	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 Winkelverschlussglaukom	-	-	-	nicht bekannt
	Beeinträchtigung des Sehvermögens	-	gelegentlich	-	-
	Sehstörungen	gelegentlich	gelegentlich	-	selten
	Aderhauterguss				nicht bekannt
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	-	-	-
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	-	-	-	sehr selten
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
	Intestinales Angioödem			Sehr selten	
Leber- und Gallen-erkrankungen	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 Lupuserythematodes-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 toxische epidermale Nekrolyse	-	nicht bekannt	-	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

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

Zu Überdosierungen mit Amlodipin/Valsartan/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.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Amlodipin/Valsartan/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-Rezeptorantagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX01

Wirkmechanismus

Valsamtrio 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

Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochlorothiazid, 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 Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/Hydrocchlorothiazid erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung (< 140/90 mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Amlodipin/Valsartan/Hydrocchlorothiazid 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 Amlodipin/Valsartan/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 ventrikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen 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 12,5-25 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 nichttödlicher 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 Amlodipin/Valsartan/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).

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

Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Nach oraler Gabe von Amlodipin/Valsartan/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 Amlodipin/Valsartan/HCT sind gegenüber der Gabe als Monopräparate unverändert.

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenspiegel nach 6-12 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 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 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 Einnahme von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenspiegel nach 2-4

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 94-97%) 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 pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{½α}$ <1 Stunde und $t_{½β}$ 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 Populationen

Pädiatrische Population (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenspiegel von Amlodipin 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

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 40-60% 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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 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/Hydrochlorothiazid, Amlodipin/Valsartan und Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an verschiedenen

Tierarten hat keine Hinweise auf eine systemische oder organspezifische Toxizität ergeben, die die Entwicklung von Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 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 und Valsartan 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 ebenso viel 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
Povidon K25
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Mannitol (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172) – *nur für 10 mg/160 mg/12,5 mg und 10 mg/320 mg/25 mg*
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) – *nur für 5 mg/160 mg/25 mg und 10 mg/160 mg/25 mg*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Folie): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 und 100 x 1 Filmtabletten, in einer Faltschachtel.

Blisterpackung (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium-Folie), Kalenderpackungen: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 und 98 x 1 Filmtabletten, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG
TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN
Valsamtrio 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: 2201448.00.00
Valsamtrio 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: 2201449.00.00
Valsamtrio 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: 2201450.00.00
Valsamtrio 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: 2201451.00.00
Valsamtrio 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten: 2201452.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG
01. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION
März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig