Valsimia

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valsimia 5 mg/80 mg Filmtabletten
Valsimia 5 mg/160 mg Filmtabletten
Valsimia 10 mg/160 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 mg/80 mg: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 80 mg Valsartan.

5 mg/160 mg: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan.

10 mg/160 mg: Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

5 mg/80 mg: Dunkelgelbe bis bräunliche, runde Tabletten (Ø 8 mm).

5 mg/160 mg: Dunkelgelbe bis bräunliche, ovale Tabletten (14,2 × 5,7 mm).

10 mg/160 mg: Hellgelbe, ovale Tabletten (14,2 × 5,7 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.
Valsimia wird angewendet bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosierung von Valsimia beträgt 1 Tablette pro Tag.

Valsimia 5 mg/80 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 5 mg Amlodipin oder mit 80 mg Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Valsimia 5 mg/160 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 5 mg Amlodipin oder mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Valsimia 10 mg/160 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 10 mg Amlodipin oder mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Valsimia kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Amlodipin und Valsartan) ist vor dem Wechsel auf die Fixdosiskombination zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.
Zur Vereinfachung können Patienten, die Valsartan und Amlodipin in Form getrennter Tabletten/Kapseln erhalten, auf Valsimia mit der gleichen Dosierung wie in den Einzeltabletten umgestellt werden.

Nierenfunktionsstörungen
Es gibt keine verfügbaren klinischen Daten zu Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Überwachung der Kaliumwerte und von Kreatinin ist bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt.

Leberfunktionsstörungen
Valsimia ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Valsimia bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Gallenwegsobstruktion sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. 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 Amlodipin oder Valsimia sollte die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Monotherapie bzw. der Amlodipin-Komponente verwendet werden.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)
Bei älteren Patienten ist bei einer Dosiserhöhung Vorsicht angezeigt. Bei der Umstellung geeigneter älterer Bluthochdruck-Patienten (siehe Abschnitt 4.1) auf Amlodipin oder Valsimia sollte die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Monotherapie bzw. der Amlodipin-Komponente verwendet werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valsimia bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Valsimia mit etwas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsimia 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).
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- 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.

Schwangerschaft
Eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen die eine Schwangerschaft planen auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, die ein bekanntes Sicherheitsprofil in der Schwangerschaft aufweisen. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel
Eine übermäßige Blutdrucksenkung wurde bei 0,4 % der Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die mit Valsimia in placebokontrollierten Studien behandelt wurden, beobachtet. Bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-System (wie Patienten mit Volumen- und/oder Salzmangel unter hochdosierter Diuretikatherapie), die Angiotensin-Rezeptoren-Blocker erhalten, kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Es wird empfohlen, einen solchen Zustand vor Beginn der Behandlung mit Valsimia auszugleichen oder die Patienten zu Behandlungsbeginn medizinisch engmaschig zu überwachen.

Wenn unter Valsimia eine 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.

Hyperkaliämie
Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (Heparin usw.), sollte mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Kaliumspiegels erfolgen.

Nierenarterienstenose
Valsimia 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 Valsimia 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. Besondere Vorsicht ist angebracht, wenn Valsimia bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen oder einer Gallenwegsobstruktion angewendet wird.
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan.

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (GFR > 30 ml/min/1,73 m^2) ist keine Dosisanpassung von Valsimia erforderlich. Die Überwachung der Kaliumwerte und von Kreatinin ist bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt.

Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System von der Primärerkrankung betroffen ist.

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. Valsimia sollte bei Patienten, die Angioödeme entwickeln, sofort abgesetzt und darf nicht erneut verabreicht werden.

Herzinsuffizienz/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 nach 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.

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

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

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.

Valsimia wurde bei keiner anderen Patientenpopulation außer Hypertonikern untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die auf die Kombination zurückzuführen sind
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Valsimia und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung in Betracht zu ziehen:
Andere Antihypertensiva
Häufig verwendete Antihypertensiva (z. B. Alpha-Blocker, Diuretika) und andere Arzneimittel, die hypotensive Nebenwirkungen haben können (z. B. trizyklische Antidepressiva, Alpha-Blocker zur Behandlung einer gutartigen Prostatahyperplasie) können die blutdrucksenkende Wirkung der Kombination verstärken.

Wechselwirkungen, die auf Amlodipin zurückzuführen sind
Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei:
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 von:
CYP3A4-Inhibitoren
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. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, Hypericum perforatum)
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 Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung in Betracht zu ziehen:
Andere
In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

Wechselwirkungen, die auf Valsartan zurückzuführen sind
Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:
Lithium
Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Valsartan, berichtet. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen. Wird auch ein Diuretikum angewendet, kann möglicherweise das Risiko einer Lithium-Toxizität mit Valsimia weiter erhöht sein.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können
Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan verordnet wird, ist eine Überwachung des Kalium-Plasmaspiegels angezeigt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von:
Nicht steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAIDs), einschließlich selektiver COX-2-Hemmer,

Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht selektiver NSAIDs
Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs verabreicht werden, kann eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird daher zu Beginn der Begleittherapie empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

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.

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).

Andere
Bei Monotherapie mit Valsartan wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit den folgenden Arzneistoffen beobachtet: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid.

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).

Die epidemiologische Datenlage hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters ist nicht schlüssig. Eine geringfügige Zunahme des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko durch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen die eine Schwangerschaft planen auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, die ein bekanntes Sicherheitsprofil in der Schwangerschaft aufweisen. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen eine toxische Wirkung auf den Fötus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnie, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und den Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt (siehe Abschnitt 5.3).

Falls eine Exposition gegenüber AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester erfolgt sein sollte, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten eng auf eine Hypotonie überwacht werden (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 sind keine Informationen über die Anwendung von Valsimia während der Stillzeit verfügbar, deshalb wird Valsimia während der Stillzeit nicht empfohlen. Stattdessen sind alternative Therapien mit besser bekanntem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neugeborenes oder eine Frühgeburt gestillt wird.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Studien mit Valsimia 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 Calciumkanalblockern 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 Valsimia einnehmen und Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßig ausgeprägten 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von Valsimia wurde in fünf kontrollierten klinischen Studien an 5.175 Patienten, von denen 2.613 Valsartan in Kombination mit Amlodipin erhielten, untersucht. Die folgenden Nebenwirkungen wurden als die häufigsten, die wichtigsten oder schwersten befunden: Nasopharyngitis, Grippe, Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Synkopen, orthostatische Hypotonie, Ödeme, eindrückbare Ödeme, Gesichtsödeme, periphere Ödeme, Müdigkeit, Flush, Asthenie und Flush mit Wärmegefühl.

Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet: 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).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Zusätzliche Information zur Kombination
Periphere Ödeme, eine bekannte Nebenwirkung von Amlodipin, wurden im Allgemeinen bei Patienten unter der Amlodipin/Valsartan-Kombination mit einer geringeren Inzidenz beobachtet als bei Patienten, die Amlodipin alleine erhielten. In doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von peripheren Ödemen in Abhängigkeit von der Dosierung wie folgt:

% Patienten mit peripheren Ödemen		**Valsartan (mg)**				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3.0	5.5	2.4	1.6	0.9
	2.5	8.0	2.3	5.4	2.4	3.9
	5	3.1	4.8	2.3	2.1	2.4
	10	10.3	NA	NA	9.0	9.5

Die mittlere Inzidenz peripherer Ödeme, berechnet bei gleicher Gewichtung über alle Dosierungen, betrug unter der Amlodipin/Valsartan-Kombination 5,1 %.

MedDRA Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Amlodipin/Valsartan Kombination	Amlodipin	Valsartan
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig	–	–
	Influenza	Häufig	–	–
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämoglobin und Hämatokrit verringert	–	–	Nicht bekannt
	Leukopenie	–	Sehr selten	–
	Neutropenie	–	–	Nicht bekannt
	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura	–	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungs-Störungen	Anorexie	Gelegentlich	–	–
	Hyperkalzämie	Gelegentlich	–	–
	Hyperglykämie	–	Sehr selten	–
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	–	–
	Hyperurikämie	Gelegentlich	–	–
	Hypokaliämie	Häufig	–	–
	Hyponatriämie	Gelegentlich	–	–
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	–	Gelegentlich	–
	Angst	Selten	–	–
	Schlaflosigkeit/Schlafstörungen	–	Gelegentlich	–
	Stimmungsschwankungen	–	Gelegentlich	–
	Verwirrung	–	Selten	–
Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	–	–
	Schwindel	Gelegentlich	Häufig	–
	Schwindel bei Lagerwechsel	Gelegentlich	–	–
	Geschmacksstörungen	–	Gelegentlich	–
	Extrapyramidales Syndrom	–	Nicht bekannt	–
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	–
	Hypertonus	–	Sehr selten	–
	Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	–
	Periphere Neuropathie, Neuropathie	–	Sehr selten	–
	Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	–
	Synkope	–	Gelegentlich	–
	Tremor	–	Gelegentlich	–
	Hypästhesie	–	Gelegentlich	–
Augen-Erkrankungen	Sehstörungen	Selten	Gelegentlich	–
	Beeinträchtigung des Sehvermögens	Gelegentlich	Gelegentlich	–
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Selten	Gelegentlich	–
	Schwindel	Gelegentlich	–	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich	Häufig	–
	Synkope	Selten	–	–
	Tachykardie	Gelegentlich	–	–
	Arrythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	–	Sehr selten	–
	Myokardinfarkt	–	Sehr selten	–
Gefäß-Erkrankungen	Flush	–	Häufig	–
	Hypotonie	Selten	Gelegentlich	–
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	–	–
	Valkulitis	–	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich
	Dyspnoe	–	Gelegentlich	–
	Schmerzen im Hals- und Rachenraum	Gelegentlich	–	–
	Rhinitis	–	Gelegentlich	–

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Amlodipin/Valsartan Kombination	Amlodipin	Valsartan
Erkrankungen des Gastrointestinal-Trakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauchschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Veränderungen der Stuhlgewohnheiten	–	Gelegentlich	–
	Verstopfung	Gelegentlich	–	–
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	–
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	–
	Dyspepsie	–	Gelegentlich	–
	Gastritis	–	Sehr selten	–
	Gingivalhyperplasie	–	Sehr selten	–
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	–
	Pankreatitis	–	Sehr selten	–
	Erbrechen	–	Gelegentlich	–
Leber- und Gallen-Erkrankungen	Abnormer Leberfunktionstest, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Blut	–	Sehr selten	Nicht bekannt
	Hepatitis	–	Sehr selten	–
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	–	Sehr selten	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Alopezie	–	Gelegentlich	–
	Angioödem	–	Sehr selten	Nicht bekannt
	Bullöse Dermatitis	–	–	Nicht bekannt
	Erythem	Gelegentlich	–	–
	Erythema multiforme	–	Sehr selten	–
	Exanthem	Selten	Gelegentlich	–
	Hyperhidrosis	Selten	Gelegentlich	–
	Photosentibilitätsreaktion	–	Gelegentlich	–
	Pruritus	Selten	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Purpura	–	Gelegentlich	–
	Ausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Verfärbung der Haut	–	Gelegentlich	–
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	–	Sehr selten	–
	Exfoliative Dermatitis	–	Sehr selten	–
	Steven-Johnson-Syndom	–	Sehr selten	–
	Quincke-Ödem	–	Sehr selten	–
	Toxische epidermale Nekrolyse	–	Nicht bekannt	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-Erkrankungen	Arthalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	–
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	–
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	–	–
	Muskelkrämpfe	Selten	Gelegentlich	–
	Myalgie	–	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Knöchelschwellung	–	Häufig	–
	Schweregefühl	Selten	–	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blutkreatininspiegel erhöht	–	–	Nicht bekannt
	Miktionsstörungen	–	Gelegentlich	–
	Nykturie	–	Nicht bekannt	–
	Pollakisurie	Selten	Gelegentlich	–
	Polyurie	Selten	–	–
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	–	–	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	–	Gelegentlich	–
	Erektile Dysfunktion	Selten	–	–
	Gynäkomastie	–	Gelegentlich	–

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Amlodipin/Valsartan Kombination	Amlodipin	Valsartan
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Gelegentlich	–
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	–	Gelegentlich	–
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Gesichtsödeme	Häufig	–	–
	Flush, Flush mit Wärmegefühl	Häufig	–	–
	Nicht-Kardinale Schmerzen im Brustkorb	–	Gelegentlich	–
	Ödeme	Häufig	Häufig	–
	Periphere Ödeme	Häufig	–	–
	Schmerzen	–	Gelegentlich	–
	Eindrückbare Ödeme	Gelegentlich	–	–
Untersuchungen	Blutkaliumspiegel erhöht	–	–	Nicht bekannt
	Gewichtszunahme	–	Gelegentlich	–
	Gewichtsabnahme	–	Gelegentlich	–

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Weitere Informationen zu den einzelnen Bestandteilen
Unerwünschte Ereignisse, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile (Amlodipin oder Valsartan) berichtet wurden, können auch als mögliche unerwünschte Ereignisse unter Valsimia auftreten, auch wenn sie in den klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Amlodipin
Häufig
Somnolenz, Schwindel, Palpitationen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen.

Gelegentlich
Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression, Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Sehstörungen (einschließlich Diplopie), Tinnitus, hypotone Kreislaufreaktionen, Dyspnoe, Rhinitis, Erbrechen, Dyspepsie, Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Exanthem, Myalgien, Muskelkrämpfe, Schmerzen, Störungen beim Wasserlassen, erhöhte Miktionsfrequenz, Impotenz, Gynäkomastie, Thoraxschmerzen, Unwohlsein, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme.

Selten
Verwirrung.

Sehr selten
Leukozytopenie, Thrombozytopenie, allergische Reaktionen, Hyperglykämie, Hypertonus, periphere Neuropathie, Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern), Vaskulitis, Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie, Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme*, Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit.

Nicht bekannt
Toxische epidermale Nekrolyse

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Valsartan
Nicht bekannt
Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrit, Neutropenie, Thombozytopenie, Anstieg des Serumkaliums, Erhöhung der Leberfunktionswerte einschließlich Erhöhung des Serumbilirubins, Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung, Erhöhung des Serumkreatinins, Angioödem, Myalgie, Vaskulitis, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Serumkrankheit.

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 Valsimia 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. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zu Schock mit tödlichem Ausgang wurde 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
Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert. Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Valsimia 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 Calcium-Gluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.
Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan oder Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen; Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB01

Valsimia vereinigt zwei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten und Valsartan zur Arzneimittelklasse der Angiotensin-II-Antagonisten. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt, wodurch der Blutdruck stärker gesenkt wird als durch jede der Komponenten alleine.

Amlodipin/Valsartan
Die Kombination aus Amlodipin und Valsartan führte im therapeutischen Dosisbereich zu einer dosisabhängigen, additiven Blutdrucksenkung. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis der Kombination hielt über 24 Stunden an.

Placebokontrollierte Studien
Über 1.400 Patienten mit Hypertonie erhielten in zwei placebokontrollierten Studien einmal täglich die Kombination aus Amlodipin und Valsartan. Erwachsene mit leichter bis mittelschwerer, unkomplizierter essenzieller Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 und < 110 mmHg) wurden in die Studien eingeschlossen. Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko – Herzinsuffizienz, Typ-I- und schlecht eingestellter Typ-II-Diabetes, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb eines Jahres in der Vorgeschichte – wurden ausgeschlossen.

Aktiv-kontrollierte Studien an Patienten, die auf eine Monotherapie nicht ansprachen
Bei Patienten, die mit 160 mg Valsartan nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, zeigte eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallel-Gruppen-Studie eine Normalisierung des Blutdrucks (tiefster diastolischer Blutdruck im Sitzen < 90 mmHg, gemessen am Ende des Dosierungsintervalls zum Ende der Studie) bei 75 % der mit Amlodipin/Valsartan 10 mg/160 mg und bei 62 % der mit Amlodipin/Valsartan 5 mg/160 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 53 % der Patienten, die weiterhin 160 mg Valsartan erhielten. Im Vergleich zu Patienten, die weiterhin nur 160 mg Valsartan erhielten, führte die zusätzliche Gabe von 10 mg bzw. 5 mg Amlodipin zu einer weiteren systolischen/diastolischen Blutdrucksenkung von 6,0/4,8 mm Hg bzw. 3,9/2,9 mm Hg.

Bei Patienten, die mit 10 mg Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, zeigte eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Parallel-Gruppen-Studie eine Normalisierung des Blutdrucks (tiefster diastolischer Blutdruck im Sitzen < 90 mmHg, gemessen am Ende des Dosierungsintervalls zum Ende der Studie) bei 78 % der mit Amlodipin/Valsartan 10 mg/160 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 67 % bei Patienten, die weiterhin 10 mg Amlodipin erhielten. Im Vergleich zu Patienten, die weiterhin nur 10 mg Amlodipin erhielten, führte die zusätzliche Gabe von 160 mg Valsartan zu einer weiteren systolischen/disastolischen Blutdrucksenkung von 2,9/2,1 mm Hg.

Die Kombination aus Amlodipin und Valsartan wurde auch in einer aktiv-kontrollierten Studie an 130 hypertensiven Patienten mit einem mittleren diastolischen Blutdruck im Sitzen von ≥ 110 mm Hg und < 120 mm Hg untersucht. In dieser Studie (Blutdruck zu Behandlungsbeginn 171/113 mm Hg) verringerte ein Behandlungsschema, in dessen Verlauf Valsimia von 5 mg/160 mg auf 10 mg/160 mg titriert wurde, den Blutdruck im Sitzen um 36/29 mm Hg. Im Vergleich dazu betrug die Blutdrucksenkung für ein Behandlungsschema, in dessen Verlauf die Kombination Lisinopril/Hydrochlorothiazid von 10 mg/12,5 mg auf 20 mg/12,5 mg titriert wurde, 32/28 mmHg.

In zwei Langzeit-Follow-up-Studien blieb die Wirksamkeit der Kombination aus Amlodipin und Valsartan über ein Jahr erhalten. Ein plötzliches Absetzen der Kombination aus Amlodipin und Valsartan war nicht mit einem schnellen Anstieg des Blutdrucks verbunden.

Alter, Geschlecht, Rasse oder Body-Mass-Index (≥ 30 kg/m^2, < 30 kg/m^2) hatten keinen Einfluss auf die Wirkung der Kombination aus Amlodipin und Valsartan.

Valsimia wurde nur bei Hypertonikern untersucht. Valsartan wurde bei Patienten nach einem Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, vasospastischer Angina und angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit untersucht.

Amlodipin
Die Amlodipin-Komponente der Kombination aus Amlodipin und Valsartan 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. 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.

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 (Calciumkanalblocker) 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 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
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. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II in Folge der AT1-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT2-Rezeptor, der die Wirkung des AT_1-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT_1-Rezeptor aus und besitzt eine vielfach (ca.

20.000-fach) höhere Affinität für den AT_1-Rezeptor als für den AT_2-Rezeptor.

Valsartan hemmt nicht ACE, auch bekannt als Kininase II, welche Angiotensin I zu Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Weil kein Effekt auf ACE vorhanden ist und somit keine Verstärkung von Bradykinin oder Substanz P stattfindet, ist es unwahrscheinlich, dass Angiotensin-II-Antagonisten mit Husten verbunden sind. In klinischen Studien, in denen Valsartan mit einem ACE-Hemmer verglichen wurde, war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei Patienten, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6 % vs. 7,9 %). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$). Valsartan bindet oder blockiert keine anderen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Die Gabe von Valsartan an 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 und wird bei Langzeittherapie aufrechterhalten. Plötzliches Absetzen von Valsartan wurde bisher nicht mit einer Rebound-Hypertonie oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht.

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 und Valsartan zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan
Nach oraler Einnahme der Kombination aus Amlodipin und Valsartan werden Plasma-Spitzenspiegel von Valsartan und Amlodipin nach 3 bzw. 6 bis 8 Stunden erreicht. Die Rate und das Ausmaß der Resorption der Kombination aus Amlodipin und Valsartan sind äquivalent zur Bioverfügbarkeit von Valsartan und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden.

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 7–8 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 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 pharmakologisch inaktiv.

Elimination: Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{½\alpha}$ < 1 Stunde und $t_{½\beta}$ 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.

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 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.

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.

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 verrin-

gert. 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). Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin/Valsartan
Die folgenden unerwünschten Wirkungen mit möglicher klinischer Relevanz wurden in Tierstudien beobachtet:
Histopathologische Anzeichen einer Entzündung des Drüsenmagens wurden bei männlichen Ratten bei einer im Vergleich zur klinischen Anwendung von 160 mg Valsartan und 10 mg Amlodipin ungefähr 1,9-fachen (Valsartan) bzw. 2,6-fachen (Amlodipin) Exposition beobachtet. Bei höheren Expositionen wurden bei Männchen und Weibchen Ulzerationen und Erosionen der Magenschleimhaut beobachtet. Ähnliche Veränderungen wurden auch in der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (8,5- bis 11,0-fache Exposition im Vergleich zur klinischen Dosis von 160 mg Valsartan).

Eine erhöhte Inzidenz und ein höherer Schweregrad renal tubulärer Basophilie/Hyalinisierung, Dilatation und Harnzylinderbildung sowie interstitiell lymphozytärer Entzündung und medialer Arteriolenhypertrophie wurden bei 8- bis 13-facher (Valsartan) und 7- bis 8-facher (Amlodipin) Exposition einer klinischer Dosis von 160 mg und 10 mg Amlodipin beobachtet. Ähnliche Veränderungen wurden auch in der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (8,5- bis 11-fache Exposition einer klinischen Dosis von 160 mg Valsartan).

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten wurden eine erhöhte Inzidenz von Uretererweiterung, Missbildung der Sternebrae und nicht ossifizierter Zehenglieder der Vorderpfoten bei im Vergleich zu 160 mg Valsartan und 10 mg Amlodipin ungefähr 12-facher (Valsartan) bzw. 10-facher (Amlodipin) klinischer Exposition beobachtet. Eine Uretererweiterung wurde auch in der der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (12-fache Exposition im Vergleich zu einer klinischen Dosis von 160 mg Valsartan). In dieser Studie gab es nur geringfügige Hinweise auf eine toxische Wirkung auf die Muttertiere (geringfügige Reduktion des Körpergewichts). Der Schwellenwert, bis zu dem kein Einfluss auf die Entwicklung beobachtet werden konnte (no observed effect level), betrug das 3-fache (Valsartan) bzw. 4-fache (Amlodipin) der klinischen Exposition (basierend auf der AUC).

Für die einzelnen Wirkstoffe gibt es keine Hinweise auf Mutagenität, Klastogenität oder Kanzerogenität.

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
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug (Valsimia 5 mg/80 mg und 5 mg/160 mg Filmtabletten):
Hypromellose
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O
Titandioxid
Macrogol (3350)
Talkum

Filmüberzug (Valsimia 10 mg/160 mg Filmtabletten):
Hypromellose
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O
Eisen(III)oxid
Titandioxid
Macrogol (3350)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.
Packungsgrößen: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten

Perforierte PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.
Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Valsimia

7. INHABER DER ZULASSUNG

Elpen Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave
190 09 Pikermi Attica
Griechenland

Mitvertrieb:

Elpen Pharma GmbH
Bismarckstr. 63
12169 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMERN

5 mg/80 mg: 94565.00.00
5 mg/160 mg: 94566.00.00
10 mg/160 mg: 94567.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt