

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/80 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/160 mg Filmtabletten
Amlodipin/Valsartan Actavis 10 mg/160 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 80 mg Valsartan.
Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan.
Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/80 mg Filmtabletten:
Gelbe, runde, 8 mm große, bikonvexe Filmtablette mit dem Aufdruck „I“ auf der einen Seite und „LD“ auf der anderen Seite.

Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/160 mg Filmtabletten:
Gelbe, ovale, 13,5 mm lange und 7 mm breite, bikonvexe Filmtablette mit dem Aufdruck „2“ auf der einen Seite und „LD“ auf der anderen Seite.

Amlodipin/Valsartan Actavis 10 mg/160 mg Filmtabletten:
Weiße, ovale, 13,5 mm lange und 7 mm breite, bikonvexe Filmtablette mit dem Aufdruck „3“ auf der einen Seite und „LD“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Amlodipin/Valsartan Actavis ist indiziert bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin oder Valsartan Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Amlodipin/Valsartan Actavis beträgt eine Filmtablette pro Tag.

Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/80 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 5 mg Amlodipin oder mit 80 mg Valsartan allein nicht ausreichend kontrolliert wird.

Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/160 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 5 mg Amlodipin oder mit 160 mg Valsartan allein nicht ausreichend kontrolliert wird.

Amlodipin/Valsartan Actavis 10 mg/160 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck

mit 10 mg Amlodipin oder mit 160 mg Valsartan allein oder mit Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/160 mg nicht ausreichend kontrolliert wird.

Amlodipin/Valsartan Actavis kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (i.e. Amlodipin und Valsartan) wird vor dem Wechsel auf die Fixdosiskombination empfohlen. Wenn klinisch angemessen, kann eine direkte Umstellung der Monotherapie auf die fixe Kombination erwogen werden.

Zur Vereinfachung können Patienten, die Valsartan und Amlodipin in Form getrennter Tabletten/Kapseln erhalten, auf Amlodipin/Valsartan Actavis mit der gleichen Dosierung der Komponenten umgestellt werden.

Nierenfunktionsstörung

Es gibt keine verfügbaren klinischen Daten zu Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Überwachung der Kaliumwerte und von Kreatinin ist bei mäßiger Nierenfunktionsstörung angeraten.

Leberfunktionsstörung

Amlodipin/Valsartan Actavis ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Verabreichung von Amlodipin/Valsartan Actavis an Patienten mit Leberfunktionsstörung oder Gallenwegsobstruktion hat mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan. Für Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor. Bei der Umstellung von geeigneten Bluthochdruck-Patienten (siehe Abschnitt 4.1) mit Leberfunktionsstörungen auf Amlodipin oder Amlodipin/Valsartan Actavis ist die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Monotherapie bzw. der Amlodipin-Komponente anzuwenden.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Bei älteren Patienten ist bei einer Dosiserhöhung Vorsicht angezeigt. Bei der Umstellung von geeigneten älteren Bluthochdruck-Patienten (siehe Abschnitt 4.1) auf Amlodipin oder Amlodipin/Valsartan Actavis ist die niedrigste verfügbare Dosierung der Amlodipin-Monotherapie bzw. der Amlodipin-Komponente anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin/Valsartan Actavis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Amlodipin/Valsartan Actavis 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 Leberfunktionsstörung, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase
- Gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimenon (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)
- Häodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin/Valsartan Actavis bei einer hypertensiven Krise wurden nicht bestätigt.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer, wenn die Fortsetzung der Behandlung mit AIIRA als unumgänglich angesehen wird, ist bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, die Behandlung auf alternative Antihypertensiva mit nachgewiesenem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, sofern erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (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 Amlodipin/Valsartan in placebokontrollierten Studien behandelt wurden, beobachtet. Bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-System (wie Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust unter hochdosierter Diuretikatherapie), die Angiotensin-Rezeptoren-Blocker erhalten, kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Es wird empfohlen, einen solchen Zustand vor Beginn der Behandlung mit Amlodipin/Valsartan auszugleichen oder die Patienten zu Behandlungsbeginn medizinisch engmaschig zu überwachen.

Wenn unter Amlodipin/Valsartan eine Hypotonie auftritt, ist der Patient in eine liegende Position zu bringen und falls erforderlich, muss 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.), muss mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Kaliumspiegels erfolgen.

Nierenarterienstenose

Bei der Anwendung von Amlodipin/Valsartan zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei Einzelniere ist Vorsicht geboten, da die Blut-Harnstoff- und Serum-Kreatininspiegel bei diesen Patienten ansteigen können.

Nierentransplantation

Bisher gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Amlodipin/Valsartan bei Patienten, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Leberfunktionsstörung

Valsartan wird hauptsächlich unverändert über die Galle ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosierungsempfehlungen bestehen nicht. Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von Amlodipin/Valsartan bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung oder einer Gallenwegsobstruktion geboten.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ohne Cholestase beträgt die maximale empfohlene Dosis 80 mg Valsartan.

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Amlodipin/Valsartan bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist nicht erforderlich. Die Überwachung der Kaliumwerte und von Kreatinin ist bei mäßiger Nierenfunktionsstörung angezeigt.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus dürfen nicht mit dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan behandelt werden, da deren Renin-Angiotensin-System durch die Grunderkrankung beeinträchtigt ist.

Angioödem

Bei Patienten unter Behandlung mit Valsartan wurde über Angioödem mit Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege verursachten, und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge berichtet. Einige dieser Patienten hatten schon früher unter anderen Arzneimitteln, einschließlich ACE-Hemmern, Angioödem entwickelt. Amlodipin/Valsartan ist bei Patienten, die Angioödem entwickeln, sofort abzusetzen und darf nicht erneut verabreicht werden.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Valsartan behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem 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, ist Amlodipin/Valsartan abzusetzen und eine angemessene Überwachung einzuleiten, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

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 muss immer eine Beurteilung der Nierenfunktion einschließen.

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, sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Aorten- und Mitralklappenstenose

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

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-

Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, darf dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dürfen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Amlodipin/Valsartan wurde bei keiner weiteren Patientenpopulation außer Hypertonikern untersucht.

Sonstiger Bestandteil

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

Wechselwirkungen, die auf die Kombination zurückzuführen sind:

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Amlodipin/Valsartan und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

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

Grapefruit oder Grapefruitsaft

Die Einnahme von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da bei einigen Patienten die Bioverfügbarkeit erhöht sein kann, die zu verstärkten blutdrucksenkenden Wirkungen 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 erforderlich 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]).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusedosis angepasst werden.

Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

Simvastatin

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte zu einer Erhöhung der Exposition von Simvastatin von 77 % im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu begrenzen.

Dantrolen (Infusion)

Nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen wurde im Tiermodell 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 anfällig für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

Weitere Arzneimittel

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

Wechselwirkungen, die auf Valsartan zurückzuführen sind:

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Lithium

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Valsartan, wurden reversible Anstiege der Lithium-Serumkonzentrationen und der Lithium-Toxizität berichtet. Eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung wird daher empfohlen. Falls auch ein Diuretikum angewendet wird, kann mit Amlodipin/Valsartan möglicherweise das Risiko für eine Lithium-Toxizität weiter ansteigen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzstoffe und andere Substanzen, die den Kaliumspiegel erhöhen können

Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan verordnet werden soll, ist eine Überwachung des Kalium-Plasmaspiegels angezeigt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektiver NSARs

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit NSARs verabreicht werden, kann eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten und NSARs zu einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Die Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung, wie auch eine adäquate Hydrierung des Patienten wird daher empfohlen.

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

Weitere Arzneimittel

Mit Valsartan als Monotherapie wurden keine Wechselwirkungen von klinischer Relevanz festgestellt: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. 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 selbst ein höheres Risiko für Mutter und Fötus birgt.

Valsartan

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird im ersten Schwangerschaftstrimester 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 war nicht schlüssig. Eine gering erhöhte Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) gibt, bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelgruppe vergleichbare Risiken. Sofern nicht die Fortsetzung der Behandlung mit AIIRA als unumgänglich angesehen wird, ist bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, die Behandlung auf alternative Antihypertensiva mit nachgewiesenem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte beim Menschen (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und toxische Wirkungen beim Neugeborenen verursacht (Niereninsuffizienz, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe 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, müssen engmaschig auf Anzeichen einer 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 liegen keine Daten zur Anwendung von Amlodipin/Valsartan in der Stillzeit vor, deshalb wird Amlodipin/Valsartan nicht empfohlen und alternative Behandlungen, mit in der Stillzeit besser etablierten Sicherheitsprofilen sind, insbesondere während des Stillens von Neugeborenen oder Frühgeborenen, zu bevorzugen.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien mit Amlodipin/Valsartan zur Fertilität vor.

Valsartan

Valsartan hatte keine nachteiligen Wirkungen auf die Reproduktivität von männlichen oder weiblichen Ratten bei oralen Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag beobachtet. Diese Dosierung ist das 6-Fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

Amlodipin

Bei einigen Patienten wurden unter der Behandlung mit Calciumkanalblockern reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen berichtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind unzureichend. In einer Studie an Ratten zeigten sich nachteilige 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 einnehmen und Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, müssen beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen leicht 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 Sicherheit von Amlodipin/Valsartan 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 relevantesten oder schwersten befunden: Nasopharyngitis, Grippe, Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Synkopen, orthostatische Hypotonie, Ödeme, eindrückbare Ödeme, Gesichtsödeme, periphere Ödeme, Müdigkeit, Hautrötung, Asthenie und Hautrötung mit Wärmegefühl.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens mit der folgenden Konvention geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Amlodipin/Valsarta	Amlodipin	Valsartan
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasen-Rachen-	Häufig	--	--
	Grippe	Häufig	--	--
Erkrankungen des Blutes und des	Hämoglobin und Hämatokrit verringert	--	--	Nicht bekannt

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Amlodipin/Valsarta	Amlodipin	Valsartan
Lymphsystems	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 Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich	--	--
	Hypercalcämie	Gelegentlich	--	--
	Hyperglykämie	--	Sehr selten	--
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--
	Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--
	Hypokaliämie	Häufig	--	--
	Hyponatriämie	Gelegentlich	--	--
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	--	Gelegentlich	--
	Angst	Selten	--	--
	Schlaflosigkeit/Schlafstörungen	--	Gelegentlich	--
	Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--
	Verwirrtheit	--	Selten	--
Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--
	Schwindel	Gelegentlich	Häufig	--
	Posturaler Schwindel	Gelegentlich	--	--
	Dysgeusie	--	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	--
Augenerkrankungen	Sehstörung	Selten	Gelegentlich	--
	Beeinträchtigung des Sehvermögens	Gelegentlich	Gelegentlich	--
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Selten	Gelegentlich	--
	Vertigo	Gelegentlich	--	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich	Häufig	--
	Synkope	Selten	--	--
	Tachykardie	Gelegentlich	--	--
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--
	Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--
Gefäßerkrankungen	Hautrötung	--	Häufig	--
	Hypotonie	Selten	Gelegentlich	--
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--
	Vaskulitis	--	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	--

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauchschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--
	Verstopfung	Gelegentlich	--	--
	Durchfall	Gelegentlich	Gelegentlich	--
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--
	Dyspepsie	--	Gelegentlich	--
	Gastritis	--	Sehr selten	--
	Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--
	Pankreatitis	--	Sehr selten	--
	Erbrechen	--	Gelegentlich	--
	Intestinales Angioödem	--	--	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Abnorme Leberfunktion, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Blut	--	Sehr selten*	Nicht bekannt
	Hepatitis	--	Sehr selten	--
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	--	Gelegentlich	--
	Angioödeme	--	Sehr selten	Nicht bekannt
	Bullöse Dermatitis	--	--	Nicht bekannt
	Erythem	Gelegentlich	--	--
	Erythema multiforme	--	Sehr selten	--
	Exanthem	Selten	Gelegentlich	--
	vermehrtes Schwitzen	Selten	Gelegentlich	--
	Photosensibilitätsreaktion	--	Gelegentlich	--
	Pruritus	Selten	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Purpura	--	Gelegentlich	--
	Hautausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Hautverfärbung	--	Gelegentlich	--
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--
	Exfoliative Dermatitis	--	Sehr selten	--
	Stevens-Johnson-Syndrom	--	Sehr selten	--
	Quincke-Ödem	--	Sehr selten	--
	Toxische epidermale Nekrolyse	--	Nicht bekannt	--
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Gelegentlich	Gelegentlich	--
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--
	Muskelspasmen	Selten	Gelegentlich	--
	Myalgie	--	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Knöchelschwellung	--	Häufig	--
	Schweregefühl	Selten	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blutkreatininspiegel erhöht	--	--	Nicht bekannt
	Miktionsstörungen	--	Gelegentlich	--

	Nykturie	--	Gelegentlich	--
	Pollakisurie	Selten	Gelegentlich	--
	Polyurie	Selten	--	--
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	--	Gelegentlich	--
	Erektile Dysfunktion	Selten	--	--
	Gynäkomastie	--	Gelegentlich	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Gelegentlich	--
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	--	Gelegentlich	--
	Fatigue	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Gesichtsödeme	Häufig	--	--
	Hautrötung, Hitzewallungen	Häufig	--	--
	Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	--	Gelegentlich	--
	Ödeme	Häufig	Häufig	--
	Periphere Ödeme	Häufig	--	--
	Schmerzen	--	Gelegentlich	--
	Eindrückbare Ödeme	Häufig	--	--
Untersuchungen	Blutkaliumspiegel erhöht	--	--	Nicht bekannt
	Gewichtszunahme	--	Gelegentlich	--
	Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

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 %.

Weitere Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Unerwünschte Ereignisse, die zuvor in Zusammenhang mit einem der Wirkstoffe allein (Amlodipin oder Valsartan) berichtet wurden, können ebenfalls bei Amlodipin/Valsartan auftreten, auch wenn sie in klinischen Studien oder während der Zeit nach der Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Amlodipin

Häufig: Somnolenz, Schwindel, Palpitationen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression,

	Tremor, Dysgeusie, Synkopen, Hypästhesien, Sehstörungen (einschließlich Diplopie), Tinnitus, Hypotonie, 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:	Verwirrtheit
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 multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit

* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Valsartan

Nicht bekannt:	Reduzierte Hämoglobin- und Hämatokritwerte, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anstieg des Serumkaliums, Erhöhung der Leberfunktionswerte einschließlich Erhöhung des Serumbilirubins, Nierenfunktionseinschränkung und -insuffizienz, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu Überdosierungen mit Amlodipin/Valsartan liegen 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 einschließlich 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 Wiederbelebensmaßnahmen (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 Amlodipin/Valsartan 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 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

Amlodipin/Valsartan 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 eine additive antihypertensive Wirkung, wodurch der Blutdruck stärker gesenkt wird als durch jede der Komponenten allein.

Amlodipin/Valsartan

Die Kombination aus Amlodipin und Valsartan führt 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 Amlodipin/Valsartan einmal täglich. Erwachsene mit leichter bis mäßiger, 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 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 mmHg bzw. 3,9/2,9 mmHg.

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 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/diastolischen Blutdrucksenkung von 2,9/2,1 mmHg.

Amlodipin/Valsartan wurde auch in einer aktiv-kontrollierten Studie an 130 hypertensiven Patienten mit einem mittleren diastolischen Blutdruck im Sitzen von ≥ 110 mmHg und < 120 mmHg untersucht. In dieser Studie (Blutdruck zu Behandlungsbeginn 171/113 mmHg) verringerte ein Behandlungsschema, in dessen Verlauf Amlodipin/Valsartan von 5 mg/160 mg auf 10 mg/160 mg titriert wurde, den Blutdruck im Sitzen um 36/29 mmHg. 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 von Amlodipin/Valsartan über ein Jahr erhalten. Ein plötzliches Absetzen von Amlodipin/Valsartan war nicht mit einem schnellen Anstieg des Blutdrucks verbunden.

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder Body-Mass-Index (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) hatten keinen Einfluss auf die Wirkung von Amlodipin/Valsartan.

Amlodipin/Valsartan wurde bei keiner weiteren Patientenpopulation außer Hypertonikern untersucht. Valsartan wurde bei Patienten nach einem Myokardinfarkt und mit Herzinsuffizienz untersucht. Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, vasospastischer Angina und angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit untersucht.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Amlodipin/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 mit 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.

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 Erstlinientherapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiaziddiuretikum 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 für im Durchschnitt 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 EKG oder Echokardiographie 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 AT₁, 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 AT₁-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT₁-Rezeptor aus und besitzt eine vielfach (ca. 20.000fache) höhere Affinität für den AT₁-Rezeptor als für den AT₂-Rezeptor.

Valsartan hemmt nicht das Enzym ACE, auch bekannt als Kininase II, das Angiotensin I zu Angiotensin II umwandelt und Bradykinin abbaut. Da keine Wirkung auf das ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder der Substanz P vorliegt, ist es unwahrscheinlich, dass Angiotensin-II-Antagonisten Hustenreiz verursachen. 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 mit Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiaziddiuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$). Valsartan bindet oder blockiert keine anderen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Relevanz 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 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Mit allen Dosierungen wird die maximale Blutdrucksenkung bei wiederholter Anwendung in der Regel nach 2–4 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.

Sonstiges: 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 dürfen 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 Einnahme von Amlodipin/Valsartan werden Plasma-Spitzenpiegel von Valsartan und Amlodipin nach 3 bzw. 6–8 Stunden erreicht. Die Rate und das Ausmaß der Resorption von Amlodipin/Valsartan sind äquivalent zur Bioverfügbarkeit von Valsartan und Amlodipin, wenn diese als Einzeltabletten eingenommen werden.

Amlodipin

Resorption

Nach Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel 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 Amlodipins an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (etwa 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 mit dem Urin ausgeschieden.

Valsartan

Resorption

Nach der oralen Verabreichung von Valsartan allein wird die maximale Plasmakonzentration von Valsartan nach 2–4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 %. Die Aufnahme von Nahrung vermindert die Bioverfügbarkeit von Valsartan (gemessen als AUC) um etwa 40 % und die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) um etwa 50 %. Allerdings sind die Plasmakonzentrationskurven ab 8 Stunden nach Valsartangabe nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Diese Verringerung der AUC wird jedoch nicht von einer klinisch relevanten Verringerung der Wirksamkeit begleitet. Valsartan kann daher entweder mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Valsartan nach intravenöser Verabreichung liegt im Steady State bei ungefähr 17 Litern. Dies deutet darauf hin, dass Valsartan nicht übermäßig im Gewebe verteilt wird. Valsartan zeigt eine hohe Serumproteinbindung (94–97 %), hauptsächlich an das Serum-Albumin.

Biotransformation

Valsartan unterliegt nur im geringen Umfang der Biotransformation, da nur etwa 20 % der Dosis als Metaboliten wiedergefunden werden. Im Plasma wurde in niedriger Konzentration ein Hydroxymetabolit gefunden (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ h und $t_{1/2\beta}$ ca. 9 Stunden). Valsartan wird überwiegend über die Faeces (ungefähr 83 % der Dosis) und den Urin (ungefähr 13 % der Dosis) ausgeschieden, im Wesentlichen als unveränderte Substanz. Nach intravenöser Verabreichung liegt die Plasma-Clearance von Valsartan bei ungefähr 2 l/h und die renale Clearance bei 0,62 l/h (ca. 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Spezielle Patientengruppen:

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Für Kinder und Jugendliche sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Amlodipin-Plasmaspitzenpiegel 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.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst. Wie bei einer Substanz auch zu erwarten, bei der die renale Clearance lediglich 30 % der gesamten Plasma-Clearance ausmacht, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Exposition von Valsartan gefunden.

Leberfunktionsstörung

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 mäßiger 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 1,9fachen (Valsartan) bzw. 2,6fachen (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 (8,5–11,0fache 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 13facher (Valsartan) und 7- bis 8facher (Amlodipin) Exposition einer klinischen Dosis von 160 mg Valsartan und 10 mg Amlodipin beobachtet. Ähnliche Veränderungen wurden auch in der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (8,5–11fache 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 12facher (Valsartan) bzw. 10facher (Amlodipin) klinischer Exposition beobachtet. Eine Uretererweiterung wurde auch in der Gruppe, die nur Valsartan erhielt, beobachtet (12fache 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 gab 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/m²) 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 Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Ratten und Mäuse, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, zeigten 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/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf Gen- oder auf Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Valsartan

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial 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/m²-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 Valsartan (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung der roten Blutzellparameter (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/m²-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 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 (K 29/32)
Croscarmellose-Natrium
Talkum

Magnesiumstearat

Überzug:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

Nur 5 mg/80 mg und 5 mg/160 mg Filmtabletten:

Eisenoxid, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-AL-Blisterpackung

Packungsgrößen:

7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 oder 280 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/80 mg Filmtabletten Z. Nr.: 137339

Amlodipin/Valsartan Actavis 5 mg/160 mg Filmtabletten Z. Nr.: 137340

Amlodipin/Valsartan Actavis 10 mg/160 mg Filmtabletten Z. Nr.: 137341

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.12.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.10.2021

10. STAND DER INFORMATION

01.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.