

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten

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

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

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

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

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

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

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

### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten

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

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

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

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägtem Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VEL“ auf der anderen Seite.

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

Braun-gelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägtem Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VHL“ auf der anderen Seite.

#### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

Braun-gelbe, ovale, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägtem Kanten und der Prägung „NVR“ auf der einen und „VFL“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

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

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

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

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Nierenfunktionsstörungen*

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

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

### *Leberfunktionsstörungen*

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

### *Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit*

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

### *Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Anurie und Dialysepatienten.
- Die gleichzeitige Anwendung von Dafiro HCT mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie
- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

##### Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

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

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

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

##### Elektrolytveränderungen im Serum

###### *Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid*

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

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

###### *Valsartan*

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

###### *Hydrochlorothiazid*

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

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

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

### Nierenfunktionsstörungen

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

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

### Nierenarterienstenose

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

### Nierentransplantation

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

### Leberfunktionsstörungen

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

### Angioödem

Bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, wurde über Angioödem, 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 Angioödem schon vorher unter anderen Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern auf. Dafiro HCT sollte bei Patienten, die Angioödem entwickeln, sofort abgesetzt und darf nicht erneut verabreicht werden.

## Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit/Post-Myokard-Infarkt

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

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

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

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

## Aorten- und Mitralklappenstenose

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

## Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs wird als zwingend erforderlich angesehen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

## Primärer Hyperaldosteronismus

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

## Systemischer Lupus erythematoses

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

## Andere metabolische Störungen

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

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

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

## Photosensibilität

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

## Akutes Engwinkelglaukom

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

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

## Allgemeines

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



### Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

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

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARBs) oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, ARBs oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

##### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

<b>Dafiro HCT Einzelkomponente</b>	<b>Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen</b>	<b>Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
Valsartan und HCT	Lithium	Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten einschließlich Valsartan oder Thiaziden, berichtet. Da die renale Clearance von Lithium durch Thiazide reduziert ist, kann möglicherweise das Risiko einer Lithium-Toxizität mit Dafiro HCT weiter erhöht sein. Deshalb wird eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.
Valsartan	Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Mittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können	Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist eine engmaschige Überwachung des Kalium-Plasma-Spiegels angezeigt.
Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

<b>Dafiro HCT Einzelkomponente</b>	<b>Bekannte Wechselwirkungen mit folgenden Wirkstoffen</b>	<b>Auswirkung der Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4-Inhibitoren</i> (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir)	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
	<i>CYP3A4-Induktoren</i> (Antikonvulsiva, z. B. [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon], Rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johanniskraut])	Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [ <i>Hypericum perforatum</i> ]).
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Dantrolen (Infusion)</i>	Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Valsartan und HCT	<i>Nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer), Acetylsalicylsäure (&gt; 3 g/Tag) und nicht selektive NSAIDs</i>	NSAIDs können sowohl die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch von Hydrochlorothiazid abschwächen, wenn sie zusammen gegeben werden. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Gabe von Dafiro HCT und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Behandlungsbeginn eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.
Valsartan	<i>Inhibitoren der Uptake-Transporter (Rifampicin, Ciclosporin) oder Efflux-Transporter (Ritonavir)</i>	Die Ergebnisse einer <i>In-Vitro</i> -Studie mit humanem Lebergewebe weisen darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1 und des hepatischen Efflux-Transporters

		MRP2 ist. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (Ritonavir) kann die systemische Valsartan-Exposition erhöhen.
HCT	<i>Alkohol, Barbiturate oder Narkotika</i>	Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika mit Substanzen, die auch einen blutdrucksenkenden Effekt besitzen (z. B. durch Reduktion der Aktivität des Sympathikus oder direkte Vasodilatation) kann eine orthostatische Hypotonie verstärken.
	<i>Amantadin</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.
	<i>Anticholinergika und andere Arzneimittel mit Einfluß auf die Darmmotilität</i>	Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden) können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass prokinetische Substanzen wie Cisaprid die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika verringern.
	<i>Antidiabetika (z. B. Insulin und orale Antidiabetika)</i>	Thiazide können die Glukosetoleranz verändern. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann erforderlich werden.
	- <i>Metformin</i>	Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer möglicherweise durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.
	<i>Beta-Blocker und Diazoxid</i>	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.
	<i>Ciclosporin</i>	Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.
	<i>Zytotoxische Substanzen</i>	Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Wirkstoffen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat) verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.
	<i>Digitalis-Glykoside</i>	Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als Nebenwirkung auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.
	<i>Jodhaltige Kontrastmittel</i>	Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.
	<i>Ionenaustauscherharze</i>	Die Absorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wird durch Colestyramin oder Colestipol vermindert. Dies könnte in subtherapeutischen Effekten von Thiazid-Diuretika resultieren. Jedoch kann eine Staffelung der Dosen von Hydrochlorothiazid und Ionenaustauscherharzen

	bei Gabe von Hydrochlorothiazid mindestens 4 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach der Gabe von Ionenaustauscherharzen diese Interaktion potentiell verringern.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hypokalämische Wirkung von Hydrochlorothiazid kann durch die gleichzeitige Gabe kaliuretischer Diuretika, Kortikosteroide, Laxantien, adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G und Salicylsäurederivate oder Antiarrhythmika verstärkt werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Amlodipin-Valsartan-Hydrochlorothiazid-Kombination verschrieben werden, ist eine Überwachung der Kaliumspiegel im Plasma angezeigt.
<i>Arzneimittel, die den Serum-Natrium-Spiegel beeinflussen</i>	Die hyponaträmische Wirkung von Diuretika kann durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika etc. verstärkt werden. Bei einer Langzeitanwendung dieser Arzneimittel ist Vorsicht angezeigt.
<i>Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können</i>	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden mit Arzneimitteln, die <i>Torsades des Pointes</i> auslösen können, im Speziellen Klasse-Ia- und Klasse-III-Antiarrhythmika und einige Antipsychotika
<i>Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)</i>	Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
<i>Methyldopa</i>	Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.
<i>Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin)</i>	Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.
<i>Andere Antihypertensiva</i>	Thiazide verstärken die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva (z.B. Guanethidin, Methyldopa, Beta-Blocker, Vasodilatoren, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer, AIIRAs und direkte Renin-Inhibitoren [DRIs])
<i>Catecholamine (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)</i>	Hydrochlorothiazid kann die Reaktion auf Catecholamine, wie Noradrenalin, verringern. Die klinische Signifikanz dieser Wirkung ist unsicher und nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.
<i>Vitamin D und Kalziumsalze</i>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen. Die gleichzeitige Anwendung von thiazidartigen

---

Diuretika kann durch den Anstieg der tubulären Kalzium-Reabsorption zu einer Hyperkalzämie in Patienten führen, die für eine Hyperkalzämie empfänglich sind (z.B. Hyperparathyreoidismus, Malignität oder Vitamin-D-vermittelte Konditionen).

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

#### Amlodipin

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

#### Valsartan

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als unumgänglich erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit bekanntem Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

### Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

### Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

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

### Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit. Hydrochlorothiazid tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion verhindern. Die Anwendung von Dafiro HCT während der Stillzeit wird daher nicht empfohlen. Wenn Dafiro HCT während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Stattdessen sind alternative Therapien mit besserem Sicherheitsprofil vorzuziehen, insbesondere wenn ein Neu- oder Frühgeborenes gestillt wird.

### Fertilität

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

### Valsartan

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

### Amlodipin

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

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

Patienten, die Dafiro HCT einnehmen und Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

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

## 4.8 Nebenwirkungen

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

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Dafiro HCT wurde bei Gabe der Höchstdosis von 10 mg/320 mg/25 mg im Rahmen einer kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie (8 Wochen) an 2.271 Patienten, von denen 582 Valsartan in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht. Es traten überwiegend leichte und vorübergehende Nebenwirkungen auf, die nur selten ein Absetzen der Therapie erforderten. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Therapie mit Dafiro HCT in dieser aktiv-kontrollierten klinischen Studie waren Schwindel und Hypotonie (0,7 %).

In der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie wurden unter der Dreifachkombination gegenüber den bekannten Wirkungen der Mono- oder Zweifachtherapie keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Die mit der Wirkstoffkombination von Dafiro HCT in der 8-wöchigen kontrollierten klinischen Studie beobachteten Laborwertveränderungen waren geringgradig und entsprachen den pharmakologischen Wirkmechanismen der Einzelwirkstoffe. Das Vorhandensein von Valsartan in der Dreifachkombination bewirkte eine Abschwächung der hypokalämischen Wirkung von Hydrochlorothiazid.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA- Organsystemklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit			
		Dafiro HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)	--	--	--	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, Knochenmarkversagen	--	--	--	Sehr selten
	Hämoglobin und Hämatokrit verringert	--	--	Nicht bekannt	--
	Hämolytische Anämie	--	--	--	Sehr selten
	Leukopenie	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Neutropenie	--	--	Nicht bekannt	--
	Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Aplastische Anämie	--	--	--	Nicht bekannt
	Überempfindlichkeit	--	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten



Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperkalzämie	Gelegentlich	--	--	Selten
	Hyperglykämie	--	Sehr selten	--	Selten
	Hyperlipidämie	Gelegentlich	--	--	--
	Hyperurikämie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Hypochlorämische Alkalose	--	--	--	Sehr selten
	Hypokaliämie	Häufig	--	--	Sehr häufig
	Hypomagnesiämie	--	--	--	Häufig
	Hyponatriämi	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Verschlechterung des diabetischen metabolischen Status	--	--	--	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	--	Gelegentlich	--	Selten
	Schlaflosigkeit/ Schlafstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Stimmungsschwankungen	--	Gelegentlich	--	
	Verwirrung	--	Selten	--	--
Erkrankungen des Nervensystems	Koordinationsstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Schwindel	Häufig	Häufig	--	Selten
	Schwindel bei Lagewechsel, Belastungsschwindel	Gelegentlich	--	--	--
	Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Extrapyramidales Syndrom	--	Nicht bekannt	--	--
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	--	Selten
	Hypertonie	--	Sehr selten	--	--
	Lethargie	Gelegentlich	--	--	--
	Parästhesien	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Periphere Neuropathie, Neuropathie	Gelegentlich	Sehr selten	--	--
	Somnolenz	Gelegentlich	Häufig	--	--
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Tremor	--	Gelegentlich	--	--
Hypästhesie	--	Gelegentlich	--	--	
Augenerkrankungen	Akutes Engwinkelglaukom	--	--	--	Nicht bekannt
	Beeinträchtigung des Sehvermögens	--	Gelegentlich	--	--
	Sehstörungen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	--	Gelegentlich	--	--
	Schwindel	Gelegentlich	--	Gelegentlich	--
Herzerkrankungen	Palpitationen	--	Häufig	--	--
	Tachykardie	Gelegentlich	--	--	--
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	--	Sehr selten	--	Selten
	Myokardinfarkt	--	Sehr selten	--	--

Gefäßerkrankungen	Flush	--	Häufig	--	--
	Hypotonie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich	--	--	Häufig
	Phlebitis, Thrombophlebitis	Gelegentlich	--	--	--
	Vaskulitis	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	--
	Dyspnoe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Atemnot, Lungenödem, Pneumonitis	--	--	--	Sehr selten
	Rhinitis	--	Gelegentlich	--	--
	Halsreizung	Gelegentlich	--	--	--
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Beschwerden, Oberbauschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Selten
	Mundgeruch	Gelegentlich	--	--	--
	Veränderung der Stuhlgewohnheiten	--	Gelegentlich	--	--
	Verstopfung	--	--	--	Selten
	Verminderter Appetit	--	--	--	Häufig
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Selten
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Dyspepsie	Häufig	Gelegentlich	--	--
	Gastritis	--	Sehr selten	--	--
	Gingivahyperplasie	--	Sehr selten	--	--
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	--	Häufig
	Pankreatitis	--	Sehr selten	--	Sehr selten
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Abnormer Leberfunktionstest, einschließlich Anstieg des Bilirubins im Blut	--	Sehr selten**	Nicht bekannt	--
	Hepatitis	--	Sehr selten	--	--
	Intrahepatische Cholestase, Ikterus	--	Sehr selten	--	Selten

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	--	Gelegentlich	--	
	Angioödem	--	Sehr selten	Nicht bekannt	--
	Bullöse Dermatitis	--	--	Nicht bekannt	--
	Kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes	--	--	--	Sehr selten
	Erythema multiforme	--	Sehr selten	--	Nicht bekannt
	Exanthem	--	Gelegentlich	--	--
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Photosensibilitätsreaktion*	--	Sehr selten	--	Selten
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Purpura	--	Gelegentlich	--	Selten
	Ausschlag	--	Gelegentlich	Nicht bekannt	Häufig
	Verfärbung der Haut	--	Gelegentlich	--	--
	Urtikaria und andere Formen von Ausschlag	--	Sehr selten	--	Häufig
	Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse	--	Nicht bekannt	--	Sehr selten
	Exfoliative Dermatitis	--	Sehr selten	--	--
	Stevens-Johnson-Syndrom	--	Sehr selten	--	--
Quincke-Ödem	--	Sehr selten	--	--	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie	--	Gelegentlich	--	--
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gelenkschwellung	Gelegentlich	--	--	--
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Muskelschwäche	Gelegentlich	--	--	--
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt	--
	Gliederschmerzen	Gelegentlich	--	--	--
	Knöchelschwellung	--	Häufig	--	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blutkreatininspiegel erhöht	Gelegentlich	--	Nicht bekannt	--
	Miktionsstörungen		Gelegentlich		
	Nykturie	--	Gelegentlich	--	--
	Pollakisurie	Häufig	Gelegentlich		
	Nierenerkrankung	--	--	--	Nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen	Gelegentlich	--	--	Nicht bekannt
	Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung	--	--	Nicht bekannt	Selten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Häufig
	Gynäkomastie		Gelegentlich	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abasie, Gangstörungen	Gelegentlich	--	--	--
	Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	--	Nicht bekannt
	Unwohlsein, allgemeines Krankheitsgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	Gelegentlich	--
	Nicht-kardiale Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Ödeme	Häufig	Häufig	--	--
	Schmerzen	--	Gelegentlich	--	--
	Fieber	--	--	--	Nicht bekannt
Untersuchungen	Lipide erhöht	--	--	--	Sehr häufig
	Blutharnstoffstickstoff erhöht	Gelegentlich	--	--	--
	Blutharnsäure erhöht	Gelegentlich	--	--	
	Glukosurie				Selten
	Blutkaliumspiegel vermindert	Gelegentlich	--	--	--
	Blutkaliumspiegel erhöht	--	--	Nicht bekannt	--
	Gewichtszunahme	Gelegentlich	Gelegentlich	--	--
	Gewichtsabnahme	--	Gelegentlich	--	--

\* Siehe Abschnitt 4.4 Photosensibilität

\*\* Meistens im Zusammenhang mit Cholestase

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

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

## Behandlung

### Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Dafirol HCT erfordert eine aktive Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinmenge. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, sofern keine Kontraindikation gegen dessen Verwendung vorliegt. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

### Amlodipin

Wenn die Einnahme erst kurz zurückliegt, kann die Auslösung von Erbrechen oder eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Es wurde bei gesunden Freiwilligen gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle unmittelbar oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich verringert.

Es ist unwahrscheinlich, dass Amlodipin über Hämodialyse entfernt werden kann.

### Valsartan

Es ist unwahrscheinlich, dass Valsartan über Hämodialyse entfernt werden kann.

### Hydrochlorothiazid

Eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid führt zu einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und zu Hypovolämie infolge einer exzessiven Diurese. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Rhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten. In welchem Ausmaß sich Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernen lässt, wurde nicht untersucht.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX01.

#### Wirkmechanismus

Dafirol HCT vereinigt drei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren. Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten, Valsartan zur Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten und Hydrochlorothiazid zur Klasse der Thiazid-Diuretika. Die Kombination dieser Wirkstoffe hat einen additiven antihypertensiven Effekt.

### Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dafirol HCT wurde im Rahmen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten mit Hypertonie geprüft. Insgesamt 2.271 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie (der mittlere systolische/diastolische Blutdruck lag zu Studienbeginn bei 170/107 mmHg) erhielten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid 10 mg/320 mg/25 mg, Valsartan/Hydrochlorothiazid 320 mg/25 mg, Amlodipin/Valsartan 10 mg/320 mg oder Hydrochlorothiazid/Amlodipin 25 mg/10 mg. Die Kombinationstherapien wurden zu Beginn der Studie in niedrigerer Dosierung eingeleitet und bis Woche 2 zur vollen Dosis aufdosiert.

In Woche 8 belief sich die mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks auf 39,7/24,7 mmHg unter Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg unter Valsartan/Hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg unter Amlodipin/Valsartan und 31,5/19,5 mmHg unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid. Die Dreifachkombination war jeder der drei Dualtherapien hinsichtlich der Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks statistisch überlegen. Die systolische/diastolische Blutdrucksenkung unter Dafiro HCT übertraf diejenige unter Valsartan/Hydrochlorothiazid um 7,6/5,0 mmHg, unter Amlodipin/Valsartan um 6,2/3,3 mmHg und unter Amlodipin/Hydrochlorothiazid um 8,2/5,3 mmHg. Der volle Umfang der blutdrucksenkenden Wirkung wurde 2 Wochen nach Erreichen der Höchstdosis von Dafiro HCT erzielt. Im Vergleich zu jeder der drei Dualtherapien konnte eine Blutdruckeinstellung ( $< 140/90$  mmHg) bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der mit Dafiro HCT behandelten Patienten erreicht werden (71 % gegenüber 45 bis 54 %;  $p < 0,0001$ ).

In einem Teilkollektiv von 283 Patienten, bei denen eine ambulante Blutdruckkontrolle durchgeführt wurde, zeigte sich unter der Dreifachkombination im Vergleich zu Valsartan/Hydrochlorothiazid, Valsartan/Amlodipin und Hydrochlorothiazid/Amlodipin eine klinisch und statistisch überlegene Senkung der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte.

## Amlodipin

### Wirkmechanismus

Die Amlodipin-Komponente von Dafiro HCT hemmt den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt.

### Pharmakodynamische Wirkung

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Calciumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Calciumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von  $dp/dt$  oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin wurde bei Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, vasospastischer Angina und angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit untersucht.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.357 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer kombinierter Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95%-KI [1,25-1,52] p<0,001). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95%-KI [0,89-1,02] p=0,20.

#### Valsartan

##### Wirkmechanismus

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt spezifisch auf den Rezeptor-Subtyp AT<sub>1</sub>, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Gabe von Valsartan bei Patienten mit Hypertonie führt zu einer Blutdrucksenkung, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

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

## Hydrochlorothiazid

### Wirkmechanismus

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der  $\text{Cl}^-$ -Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-Kalium-Konzentration.

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71533 Fällen von BCC und 8629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1430833 bzw. 172462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung ( $\geq 50000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

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

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

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

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und ARBs übertragbar.



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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder ARB bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Linearität

Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid zeigen eine lineare Pharmakokinetik.

### Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

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

### Amlodipin

#### Resorption

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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

### Valsartan

#### Resorption

Nach oraler Gabe von Valsartan alleine werden Plasma-Spitzenpiegel 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-Spitzenpiegel ( $C_{max}$ ) 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 ( $t_{1/2\alpha} < 1$  Stunde und  $t_{1/2\beta}$  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.

### Hydrochlorothiazid

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert ( $t_{\max}$  ca. 2 Stunden). Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat, wenn überhaupt, wenig klinische Bedeutung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 70 % nach oraler Gabe.

#### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid wird an Serumproteine gebunden (40 bis 70 %), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 3-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

#### Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird vorwiegend unverändert eliminiert.

#### Elimination

Hydrochlorothiazid wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 bis 15 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ausgeschieden. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ist bei wiederholter Dosierung unverändert und die Akkumulation ist bei einmal täglicher Gabe minimal. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus.

### Spezielle Patientengruppen

#### Pädiatrische Patienten (Alter unter 18 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar.

#### Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenkonzentration ist bei jungen und älteren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) und der Eliminationshalbwertszeit. Die mittlere systemische AUC von Valsartan ist bei älteren Patienten um 70 % höher als bei jüngeren, deshalb ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht geboten.

Die systemische Exposition gegenüber Valsartan ist bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren leicht erhöht; dieser Befund besitzt jedoch keine bekannte klinische Signifikanz.

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

Da die drei Komponenten von jüngeren und älteren Patienten gleich gut vertragen werden, wird eine normale Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nierenfunktionsstörungen

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

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung können daher die übliche Anfangsdosis erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Niereninsuffizienz sind die mittleren Plasmaspiegel und die AUC von Hydrochlorothiazid erhöht und die Exkretionsrate in den Harn ist verringert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 3-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein 8-facher Anstieg der AUC von Hydrochlorothiazid beobachtet. Dafiro HCT ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Anurie oder Dialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Leberfunktionsstörungen

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40 bis 60 % erhöhten AUC. Im Durchschnitt ist die Exposition (gemessen als AUC) gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Lebererkrankung doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen (angepasst bezüglich Alter, Geschlecht und Gewicht). Aufgrund der Valsartan-Komponente ist Dafiro HCT bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

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

Präklinische Sicherheitsstudien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten durchgeführt. Die Kombination führte erwartungsgemäß zu einer Verminderung der Erythrozytenmasse (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Retikulozyten) sowie zu einem Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumkonzentration im Serum, zu juxtaglomerulärer Hyperplasie der Nieren und fokalen Erosionen im Drüsenmagen von Ratten. Alle diese Veränderungen erwiesen sich nach einer 4-wöchigen Erholungsphase als reversibel und werden als übersteigerte pharmakologische Wirkungen angesehen.

Da es keine Hinweise auf Wechselwirkungen irgendwelcher Art zwischen diesen seit langer Zeit in Verkehr befindlichen Wirkstoffen gibt, wurde die Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid-Kombination nicht auf Genotoxizität oder Kanzerogenität geprüft. Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid wurden allerdings einzeln mit negativem Ergebnis auf Genotoxizität und Kanzerogenität geprüft.

### Amlodipin

#### Reproduktionstoxizität

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

#### Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) 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

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) 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 zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential 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<sup>2</sup>-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<sup>2</sup>-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**

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten

##### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

##### Überzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 4000  
Talkum

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

##### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

##### Überzug

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Überzug

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Überzug

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Überzug

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC-Blisterpackung. Eine Blisterpackung enthält 7, 10 oder 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 20 Umkartons mit jeweils 14 Tabletten.

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC zur Verwendung in Krankenhäusern:

Packungsgrößen: 56, 98 oder 280 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten, bestehend aus 4 Umkartons mit jeweils 70 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12.5 mg Filmtabletten

EU/1/09/574/001-012

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12.5 mg Filmtabletten

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten

EU/1/09/574/049-060

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. November 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. Juli 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Bedingungen für den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Fällig am</b>																																				
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass die Herstellungsprozesse der für seine Arzneimittel verwendeten Arzneimittelsubstanzen auf das potenzielle Risiko der Bildung von N-Nitrosaminen überprüft und gegebenenfalls geändert werden, um das Risiko einer Kontamination mit Nitrosamin so weit wie möglich zu minimieren.	Innerhalb von 2 Jahren nach dem Beschluss der Kommission																																				
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss für alle N-Nitrosamine gewährleisten, dass eine Kontrollstrategie für Chargen von Arzneimittelsubstanzen vorhanden ist, die für seine Arzneimittel verwendet werden.	Zum Zeitpunkt des Beschlusses der Kommission																																				
Für N-Nitrosodimethylamin (NDMA) und N-Nitrosodiethylamin (NDEA) muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die folgenden Spezifikationen für die Arzneimittelsubstanz einführen:  1) Die nachstehend aufgeführten Grenzwerte für NDMA und NDEA sind für eine Übergangsphase von 2 Jahren umzusetzen:	Zum Zeitpunkt des Beschlusses der Kommission																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Arzneistoff (API)*</th> <th>Tageshöchstdosis (mg)</th> <th>NDEA Grenzwert in ng/Tag</th> <th>NDEA Grenzwert in ppm im API</th> <th>NDMA Grenzwert in ng/Tag</th> <th>NDMA Grenzwert in ppm im API</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table>	Arzneistoff (API)*	Tageshöchstdosis (mg)	NDEA Grenzwert in ng/Tag	NDEA Grenzwert in ppm im API	NDMA Grenzwert in ng/Tag	NDMA Grenzwert in ppm im API	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	
Arzneistoff (API)*	Tageshöchstdosis (mg)	NDEA Grenzwert in ng/Tag	NDEA Grenzwert in ppm im API	NDMA Grenzwert in ng/Tag	NDMA Grenzwert in ppm im API																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																
<p><i>* Diese Grenzwerte gelten nicht für Chargen, bei denen gleichzeitig mehr als eines der vorstehend genannten Nitrosamine nachgewiesen wurde; solche Chargen sind abzulehnen.</i></p> <p>2) Nach der 2-jährigen Übergangsphase ist ein Grenzwert für NDMA und NDEA von maximal 0,03 ppm umzusetzen.</p>	Innerhalb von 2 Jahren nach dem Beschluss der Kommission																																				

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Filmtablette

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
280 Filmtabletten  
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/001	14 Filmtabletten
EU/1/09/574/002	28 Filmtabletten
EU/1/09/574/003	30 Filmtabletten
EU/1/09/574/004	56 Filmtabletten
EU/1/09/574/005	90 Filmtabletten
EU/1/09/574/006	98 Filmtabletten
EU/1/09/574/007	280 Filmtabletten
EU/1/09/574/008	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/009	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/010	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
70x1 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/012	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/011	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

Mehrfachpackung: 280 (20 Packungen zu je 14) Filmtabletten.  
Mehrfachpackung: 280 (4 Packungen zu je 70x1) Filmtabletten.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/012	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/011	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Filmtablette

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
280 Filmtabletten  
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/013	14 Filmtabletten
EU/1/09/574/014	28 Filmtabletten
EU/1/09/574/015	30 Filmtabletten
EU/1/09/574/016	56 Filmtabletten
EU/1/09/574/017	90 Filmtabletten
EU/1/09/574/018	98 Filmtabletten
EU/1/09/574/019	280 Filmtabletten
EU/1/09/574/020	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/021	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/022	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.



**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
70x1 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/024	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/023	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

Mehrfachpackung: 280 (20 Packungen zu je 14) Filmtabletten.  
Mehrfachpackung: 280 (4 Packungen zu je 70x1) Filmtabletten.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/024	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/023	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **Filmtablette**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
280 Filmtabletten  
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/025	14 Filmtabletten
EU/1/09/574/026	28 Filmtabletten
EU/1/09/574/027	30 Filmtabletten
EU/1/09/574/028	56 Filmtabletten
EU/1/09/574/029	90 Filmtabletten
EU/1/09/574/030	98 Filmtabletten
EU/1/09/574/031	280 Filmtabletten
EU/1/09/574/032	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/033	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/034	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
70x1 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/036	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/035	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERER UMKARTON FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Mehrfachpackung: 280 (20 Packungen zu je 14) Filmtabletten.

Mehrfachpackung: 280 (4 Packungen zu je 70x1) Filmtabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/036	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/035	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **Filmtablette**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
280 Filmtabletten  
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/037	14 Filmtabletten
EU/1/09/574/038	28 Filmtabletten
EU/1/09/574/039	30 Filmtabletten
EU/1/09/574/040	56 Filmtabletten
EU/1/09/574/041	90 Filmtabletten
EU/1/09/574/042	98 Filmtabletten
EU/1/09/574/043	280 Filmtabletten
EU/1/09/574/044	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/045	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/046	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
70x1 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/048	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/047	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERER UMKARTON FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

Mehrfachpackung: 280 (20 Packungen zu je 14) Filmtabletten.  
Mehrfachpackung: 280 (4 Packungen zu je 70x1) Filmtabletten.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/048	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/047	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

##### **Filmtablette**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
280 Filmtabletten  
56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)  
280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/049	14 Filmtabletten
EU/1/09/574/050	28 Filmtabletten
EU/1/09/574/051	30 Filmtabletten
EU/1/09/574/052	56 Filmtabletten
EU/1/09/574/053	90 Filmtabletten
EU/1/09/574/054	98 Filmtabletten
EU/1/09/574/055	280 Filmtabletten
EU/1/09/574/056	56 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/057	98 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)
EU/1/09/574/058	280 x 1 Filmtablette (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

14 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.  
70x1 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/060	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/059	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERER UMKARTON FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Mehrfachpackung: 280 (20 Packungen zu je 14) Filmtabletten.

Mehrfachpackung: 280 (4 Packungen zu je 70x1) Filmtabletten.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/574/060	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 20 Umkartons mit je 14 Tabletten)
EU/1/09/574/059	280 Filmtabletten (Mehrfachpackung, 4 Umkartons mit je 70 Tabletten) (Einzeldosis)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg



**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten**  
**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten**  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Dafiro HCT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dafiro HCT beachten?
3. Wie ist Dafiro HCT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dafiro HCT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Dafiro HCT und wofür wird es angewendet?**

Dafiro HCT Tabletten enthalten drei Substanzen: Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede dieser Substanzen hilft, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren.

- Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Calcium-Kanal-Blocker“ genannt werden. Amlodipin stoppt den Einstrom von Calcium in die Wand der Blutgefäße. Dies verhindert, dass sich die Blutgefäße verengen.
- Valsartan gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die „Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten“ genannt werden. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, die Blutgefäße verengt, sich zu verengen und dadurch den Blutdruck steigert. Valsartan wirkt, indem es die Effekte von Angiotensin II blockiert.
- Hydrochlorothiazid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden. Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Als Ergebnis aller drei Wirkmechanismen erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck wird verringert.

Dafiro HCT wird zur Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten angewendet, deren Blutdruck bereits mit Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid kontrolliert wird und für die es nützlich sein könnte, alle drei Wirkstoffe in einer einzigen Tablette einzunehmen.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Dafiro HCT beachten?

### **Dafiro HCT darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie seit über 3 Monaten schwanger sind. (Dafiro HCT wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).
- wenn Sie allergisch gegen Amlodipin oder andere Kalziumkanal-Blocker, Valsartan, Hydrochlorothiazid, Sulfonamid-Abkömmlingen (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Brustraums oder der Harnwege) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.  
Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, nehmen Sie Dafiro HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie eine Lebererkrankung oder eine Zerstörung der kleinen Gallengänge innerhalb der Leber (biliäre Zirrhose), welche zu einer Ansammlung der Galle in der Leber (Cholestase) führt, haben.
- wenn Sie **schwere** Nierenprobleme haben oder dialysepflichtig sind.
- wenn Sie keinen Harn produzieren können (Anurie).
- wenn trotz Behandlung zur Erhöhung des Kalium- oder Natriumspiegels in Ihrem Blut der Kalium- oder Natriumspiegel in Ihrem Blut zu niedrig ist.
- wenn trotz Behandlung zur Senkung des Kalziumspiegels der Kalziumspiegel in Ihrem Blut zu hoch ist.
- wenn Sie an Gicht leiden (Ablagerungen von Harnsäure-Kristallen in den Gelenken).
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben (Hypotonie).
- wenn Sie eine Verengung der Aortenklappe haben (Aortenstenose) oder Sie einen kardiogenen Schock haben (ein Zustand, bei dem Ihr Herz nicht mehr fähig ist, ihren Körper mit genug Blut zu versorgen).
- wenn Sie an Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt leiden.
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.

**Wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Dafiro HCT nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Dafiro HCT einnehmen

- wenn die Menge an Kalium oder Magnesium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, abweichendem Herzrhythmus).
- wenn die Menge an Natrium in Ihrem Blut niedrig ist (mit oder ohne Beschwerden wie Müdigkeit, Verwirrung, Muskelzucken, Krämpfe).
- wenn die Menge an Calcium in Ihrem Blut hoch ist (mit oder ohne Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenschmerzen, häufiges Harnlassen, Durst, Muskelschwäche und -zucken).
- wenn Sie Nierenprobleme haben, eine Nierentransplantation erhalten haben oder wenn Ihre Nierenarterien verengt sind.
- wenn Sie Leberprobleme haben.
- wenn Sie an Herzschwäche oder koronarer Herzkrankheit leiden oder gelitten haben, besonders wenn Ihnen die Höchstdosis von Dafiro HCT verschrieben wurde (10 mg/320 mg/25 mg).
- wenn Sie einen Herzinfarkt erlitten haben. Befolgen Sie die Anweisung Ihres Arztes bezüglich der Anfangsdosis genau. Ihr Arzt wird möglicherweise auch Ihre Nierenfunktion überprüfen.
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Verengung der Herzklappen (so genannte „Aorten- oder Mitralklappenstenose“) haben oder dass die Dicke Ihres Herzmuskels krankhaft erhöht ist (sogenannte „obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie“).
- wenn Sie an Aldosteronismus leiden, einer Erkrankung, bei der die Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron produzieren. Die Anwendung von Dafiro HCT wird in diesem Fall nicht empfohlen.

- wenn Sie an systemischem Lupus erythematoses (auch „Lupus“ oder „SLE“ genannt) erkrankt sind.
- wenn Sie an Diabetes (Zuckerkrankheit) leiden.
- wenn Ihr Cholesterinwert bzw. Ihre Blutfette erhöht sind.
- wenn es bei Ihnen nach Sonneneinstrahlung zu Hautreaktionen wie Ausschlag kommt.
- wenn bei Ihnen schon einmal eine allergische Reaktion auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel oder Diuretika („Wassertabletten“) aufgetreten ist, besonders wenn Sie an Asthma und Allergien leiden.
- wenn Sie krank waren (Erbrechen oder Durchfall).
- wenn Sie Schwellungen haben, besonders an Gesicht und Hals, während Sie andere Arzneimittel einnehmen (inklusive Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms). Wenn Sie diese Symptome haben, beenden Sie die Einnahme von Dafiro HCT und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt. Sie sollten Dafiro HCT nicht wieder einnehmen.
- wenn während der Behandlung mit Dafiro HCT Schwindel und/oder Ohnmachtsanfälle auftreten, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt.
- wenn Sie ein Abnehmen der Sehkraft oder Augenschmerzen haben. Diese könnten Anzeichen für einen Druckanstieg in Ihren Augen sein und können innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Einnahme von Dafiro HCT auftreten. Das kann zu einer dauerhaften Einschränkung des Sehvermögens führen, wenn es nicht behandelt wird.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
  - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
  - Aliskiren.
- wenn Sie Hautkrebs haben oder hatten oder während der Behandlung eine unerwartete Hautläsion entwickeln. Die Behandlung mit Hydrochlorothiazid, insbesondere eine hochdosierte Langzeitanwendung, kann das Risiko einiger Arten von Haut- und Lippenkrebs (weißer Hautkrebs) erhöhen. Schützen Sie Ihre Haut vor Sonneneinstrahlung und UV-Strahlen, solange Sie Dafiro HCT einnehmen.

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „Dafiro HCT darf nicht eingenommen werden“.

**Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Dafiro HCT wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### **Ältere Menschen (ab einem Alter von 65 Jahren)**

Menschen in einem Alter von 65 Jahren und darüber können die gleiche Dosis von Dafiro HCT einnehmen wie andere Erwachsene. Es ist genau so einzunehmen, wie Sie bisher bereits die drei Wirkstoffe, die Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid heißen, eingenommen haben. Ältere Patienten, insbesondere wenn sie die Höchstdosis von Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg) einnehmen, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen.

### **Einnahme von Dafiro HCT zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen. In einigen Fällen müssen Sie vielleicht die Anwendung eines der Arzneimittel beenden. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

Nehmen Sie Dafiro HCT nicht zusammen ein mit:

- Lithium (ein Arzneimittel, das zur Behandlung bestimmter Arten von Depression verwendet wird);
- Arzneimitteln oder Substanzen, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin;
- ACE-Hemmern oder Aliskiren (siehe auch Abschnitte „Dafiro HCT darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung zusammen mit:

- Alkohol, Schlafmitteln und Anästhetika (Narkosemittel, welche die Durchführung von Operationen und anderen Eingriffen ermöglichen);
- Amantadin (ein Anti-Parkinson-Mittel, das auch zur Behandlung oder Vorbeugung von durch Viren verursachte Erkrankungen verwendet wird);
- anticholinergen Wirkstoffen (Arzneimittel, die zur Behandlung einer Vielzahl von Störungen, wie Magen-Darm-Krämpfen, Harnblasenkrämpfen, Asthma, Reisekrankheit, Muskelkrämpfen, Parkinson-Krankheit sowie als Narkose-Hilfsmittel, eingesetzt werden);
- krampflösenden Arzneimitteln und stimmungsstabilisierenden Arzneimitteln, die zur Behandlung von Epilepsie und bipolarer Störung verwendet werden (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon);
- Colestyramin, Colestipol oder anderen Ionenaustauscherharzen (Substanzen, die hauptsächlich zur Behandlung hoher Blutfettwerte verwendet werden);
- Simvastatin (Arzneimittel zur Kontrolle hoher Cholesterinspiegel);
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Organtransplantationen eingesetzt wird, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, oder zur Behandlung anderer Erkrankungen dient, z. B. von rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis);
- zytotoxischen Arzneimitteln (zur Krebsbehandlung), wie Methotrexat oder Cyclophosphamid;
- Digoxin oder anderen Digitalisglykosiden (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen);
- Verapamil, Diltiazem (Herz-Arzneimittel);
- jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Arzneimittel, die bei bildgebenden Untersuchungen eingesetzt werden);
- Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Präparate zum Einnehmen wie Metformin oder Insuline);
- Arzneimitteln zur Behandlung der Gicht, wie Allopurinol;
- Arzneimitteln, die zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können (Beta-Blocker, Diazoxid);
- Arzneimitteln, die „Torsades de pointes“ (unregelmäßiger Herzschlag) hervorrufen können, wie Antiarrhythmika (Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen) und einige Antipsychotika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Natrium in Ihrem Blut senken können, wie Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika;
- Arzneimitteln, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut senken können, wie Diuretika (Wassertabletten), Corticosteroide, Abführmittel, Amphotericin oder Penicillin G;
- blutdrucksteigernden Arzneimitteln wie Adrenalin oder Noradrenalin;
- Arzneimitteln, die bei HIV/AIDS (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir) angewendet werden;
- Arzneimitteln, die bei Pilzinfektionen angewendet werden (z. B. Ketoconazol, Itraconazol);
- Arzneimitteln, die bei Geschwüren und Entzündung der Speiseröhre eingesetzt werden (Carbenoxolon);
- Arzneimitteln, die zur Schmerzlinderung oder Entzündungshemmung eingesetzt werden, insbesondere nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (Cox-2-Hemmer);
- Muskelrelaxantien (Arzneimittel, welche bei Operationen verwendet werden, um die Muskeln zu entspannen);
- Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Substanzen, die „Vasodilatoren“ genannt werden;

- anderen Arzneimitteln gegen hohen Blutdruck einschließlich Methylidopa;
- Rifampicin (wird beispielsweise zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt), Erythromycin, Clarithromycin (Antibiotika);
- Johanniskraut;
- Dantrolen (Infusion für schwere Körpertemperatur-Abnormalitäten);
- Vitamin D und Calciumsalzen.

### **Einnahme von Dafiro HCT zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Grapefruit und Grapefruitsaft sollten nicht von Personen konsumiert werden, denen Dafiro HCT verschrieben wurde. Dies ist so, da Grapefruit und Grapefruitsaft zu einem Anstieg des Wirkstoffs Amlodipin im Blut führen können, was zu einem unvorhersehbaren Anstieg des blutdrucksenkenden Effekts von Dafiro HCT führen kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Alkohol trinken. Alkohol kann dazu führen, dass Ihr Blutdruck zu weit sinkt, und/oder die Gefahr von Schwindel oder Ohnmacht erhöhen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Sie müssen **Ihren Arzt informieren**, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Dafiro HCT vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Dafiro HCT in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Dafiro HCT darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als 3 Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Dafiro HCT nach dem 3. Schwangerschaftsmonat zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

#### Stillzeit

**Teilen Sie Ihrem Arzt mit**, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Amlodipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Dafiro HCT wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es zu früh auf die Welt gekommen ist.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel kann Schwindelgefühl, Müdigkeit, Übelkeit oder Kopfschmerzen verursachen. Wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.



### 3. Wie ist Dafiro HCT einzunehmen?

Nehmen Sie Dafiro HCT immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Dies hilft Ihnen, die beste Wirkung zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern.

Die übliche Dosis von Dafiro HCT beträgt **eine Tablette** pro Tag.

- Die Tabletten sollten vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden, am besten morgens.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser.
- Sie können Dafiro HCT mit oder ohne Nahrung einnehmen. Nehmen Sie Dafiro HCT nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft ein.

In Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis empfehlen.

Überschreiten Sie nicht die verschriebene Dosis.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Dafiro HCT eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Dafiro HCT Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt. Möglicherweise benötigen Sie ärztliche Hilfe.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Dafiro HCT vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben, dieses Arzneimittel einzunehmen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Ihnen dies auffällt, und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn es schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie **nicht** die doppelte Dosis (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Dafiro HCT abbrechen**

Das Abbrechen der Einnahme von Dafiro HCT kann zu einer Verschlechterung Ihrer Krankheit führen. Brechen Sie die Einnahme von Dafiro HCT nicht ab, außer, wenn Ihr Arzt Ihnen dies sagt.

#### **Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel regelmäßig ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.**

Menschen mit hohem Blutdruck bemerken oft keinerlei Anzeichen des Problems. Viele fühlen sich gesund. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel genau nach Vorschrift Ihres Arztes einnehmen, um die besten Behandlungsergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu senken. Halten Sie die Termine bei Ihrem Arzt ein, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie bei allen Kombinationen, die drei Wirkstoffe enthalten, können Nebenwirkungen, die mit jedem einzelnen Bestandteil verbunden sind, nicht ausgeschlossen werden. Nebenwirkungen, die mit Dafiro HCT oder einem der drei Wirkstoffe (Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid) berichtet wurden, sind unten aufgelistet und können bei der Anwendung von Dafiro HCT auftreten.

**Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit.**

**Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn bei Ihnen nach der Einnahme dieses Arzneimittels eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:**

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Schwindel
- niedriger Blutdruck (Ohnmachtsgefühl, Benommenheit, plötzlicher Bewusstseinsverlust)

*Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):*

- stark verminderte Harnmenge (verringerte Nierenfunktion)

*Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):*

- spontane Blutungen
- unregelmäßiger Herzschlag
- Leberfunktionsstörungen

*Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):*

- plötzliches Keuchen beim Atmen, Schmerzen im Brustbereich, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden
- Anschwellen der Augenlider, des Gesichts oder der Lippen
- Anschwellen der Zunge oder der Kehle, was zu starken Atembeschwerden führt
- schwere Hautreaktionen einschließlich starker Hautausschlag, Nesselsucht, Hautrötung am ganzen Körper, starkes Jucken, Blasenbildung, Abschälen und Anschwellen der Haut, Entzündung von Schleimhäuten (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) oder andere allergische Reaktionen
- Herzinfarkt
- Bauchspeicheldrüsenentzündung, die zu starken Bauch- und Rückenschmerzen mit ausgeprägtem Unwohlsein führen kann
- Schwäche, blaue Flecken, Fieber und häufige Infektionen
- Steifheit

**Weitere mögliche Nebenwirkungen:**

*Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- niedrige Konzentration von Kalium im Blut
- Anstieg der Blutfette

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Schläfrigkeit
- Herzklopfen (Palpitationen)
- Hautrötung
- Knöchelschwellungen (Ödeme)
- Bauchschmerzen
- Magenbeschwerden nach dem Essen
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- häufiger Harndrang
- hohe Konzentration von Harnsäure im Blut
- niedrige Konzentration von Magnesium im Blut
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut
- Schwindel, Ohnmachtsanfälle beim Aufstehen
- verminderter Appetit
- Übelkeit und Erbrechen
- juckender Hautausschlag und andere Arten von Hautausschlag
- Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten

*Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):*

- beschleunigter Herzschlag
- Drehschwindel
- Sehstörungen
- Unwohlsein im Magen
- Schmerzen im Brustkorb
- Anstieg von Harnstoffstickstoff-, Kreatinin- und Harnsäure im Blut
- hohe Konzentrationen von Calcium, Fetten oder Natrium im Blut
- Abnahme des Kaliumwerts im Blut
- Mundgeruch
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Gewichtszunahme
- Appetitverlust
- Geschmacksstörungen
- Rückenschmerzen
- Gelenkschwellung
- Muskelkrämpfe, -schwäche, -schmerzen
- Gliederschmerzen
- Unfähigkeit, normal zu stehen oder zu gehen
- Schwäche
- Koordinationsstörungen
- Schwindel nach dem Aufrichten oder nach körperlicher Anstrengung
- Energiemangel
- Schlafstörungen
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Neuropathie
- plötzlicher, vorübergehender Bewusstseinsverlust
- niedriger Blutdruck nach dem Aufstehen

- Husten
- Atemnot
- Halsreizung
- übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz
- Schwellung, Rötung und Schmerzen entlang einer Vene
- Hautrötung
- Zittern
- Stimmungsschwankungen
- Angst
- Depression
- Schlaflosigkeit
- Geschmacksstörungen
- Schwächegefühl
- Verlust des Schmerzgefühls
- Sehstörungen
- Beeinträchtigung des Sehvermögens
- Ohrgeräusche
- Niesen/laufende Nase durch eine Entzündung der Nasenschleimhaut (Rhinitis)
- Veränderte Stuhlgewohnheiten
- Verdauungsstörungen
- Haarausfall
- Hautjucken
- Hautverfärbung
- Störungen beim Wasserlassen
- vermehrter nächtlicher Harndrang
- häufigeres Wasserlassen
- Beschwerden an den oder Vergrößerung der Brustdrüsen beim Mann
- Schmerzen
- Unwohlsein
- Gewichtsabnahme

*Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):*

- niedrige Anzahl von Blutplättchen (manchmal mit Blutungen und Bluterguss unter der Haut)
- Zucker im Harn
- hohe Blutzuckerwerte
- Verschlechterung des diabetischen Stoffwechszustandes
- Bauchbeschwerden
- Verstopfung
- Lebererkrankungen, die mit einer Gelbfärbung von Haut und Augen oder dunklem Urin (hämolytische Anämie) einhergehen kann
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht
- purpurrote Flecken auf der Haut
- Störungen der Nierenfunktion
- Verwirrung

*Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):*

- Verminderung der weißen Blutkörperchen
- Verminderung der Blutplättchen, was zu ungewöhnlichen blauen Flecken oder erhöhter Blutungsneigung führen kann (Schädigung der roten Blutzellen)
- Schwellung des Zahnfleisches
- aufgeblähter Bauch (Gastritis)
- Entzündung der Leber (Hepatitis)

- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht)
- Anstieg der Leberenzyme, wodurch bestimmte medizinische Tests beeinflusst werden können
- erhöhte Muskelanspannung
- entzündliche Reaktionen der Blutgefäße, häufig mit Hautausschlag
- Lichtempfindlichkeit
- Störungen, die sich aus Steifheit, Zittern und/oder Bewegungsstörungen zusammensetzen
- Fieber, rauher Hals oder Geschwüre im Mund, häufigeres Auftreten von Infektionen (vollständiges Fehlen oder eine zu geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen)
- blasse Haut, Müdigkeit, Atemlosigkeit, dunkel-gefärbter Urin (hämolytische Anämie, abnormer Abbau von roten Blutkörperchen entweder in den Blutgefäßen oder anderswo im Körper)
- Verwirrung, Müdigkeit, Muskelzucken und -krämpfe, schnelles Atmen (hypochlorämische Alkalose)
- heftige Schmerzen im Oberbauch (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Fieber, Husten, pfeifendem Atmen, Atemlosigkeit (Atemnot, Lungenödem, Lungenentzündung)
- Hautausschlag im Gesicht, Gelenkschmerzen, Muskelbeschwerden, Fieber (Lupus erythematoses)
- Entzündung der Blutgefäße mit Beschwerden wie Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber (Vaskulitis)
- schwere Hauterkrankung mit Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälung der Haut, Fieber (toxisch epidermale Nekrolyse)

*Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):*

- Änderungen in Bluttests für die Nierenfunktion, Erhöhung des Kaliums in Ihrem Blut, niedriger Spiegel an roten Blutkörperchen.
- auffällige Werte bei Untersuchung der roten Blutkörperchen
- niedrige Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen und von Blutplättchen
- Anstieg des Kreatininwerts im Blut
- abnormale Leberfunktionstests
- stark verminderte Harnmenge
- Entzündung der Blutgefäße
- Schwäche, Blutergüsse und häufige Infektionen (aplastische Anämie)
- Verschlechterung des Sehvermögens oder Schmerzen in den Augen aufgrund von hohem Druck (mögliche Anzeichen eines Engwinkelglaukoms)
- Atemlosigkeit
- stark verminderte Harnmenge (mögliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens)
- schwere Hauterkrankung, die zu Hautausschlag, roter Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber führt (Erythema multiforme)
- Muskelkrämpfe
- Fieber (Pyrexie)
- Blasenbildung der Haut (Zeichen einer Erkrankung, die als Bullöse Dermatitis bezeichnet wird)
- Haut- und Lippenkrebs (weißer Hautkrebs)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Dafiro HCT aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Verwenden Sie Dafiro HCT nicht, wenn die Packung beschädigt ist oder Zeichen einer Fälschung aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Dafiro HCT enthält

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12.5 mg Filmtabletten**

Die Wirkstoffe von Dafiro HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12.5 mg Filmtabletten**

Die Wirkstoffe von Dafiro HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172).

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten**

Die Wirkstoffe von Dafiro HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten**

Die Wirkstoffe von Dafiro HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten**

Die Wirkstoffe von Dafiro HCT sind Amlodipin (als Amlodipinbesilat), Valsartan und Hydrochlorothiazid. Eine Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

**Wie Dafiro HCT aussieht und Inhalt der Packung**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten sind weiße, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VCL“ auf der anderen Seite.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten sind blassgelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VDL“ auf der anderen Seite.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VEL“ auf der anderen Seite.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten sind braun-gelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VHL“ auf der anderen Seite.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten sind braun-gelbe, ovale Tabletten mit „NVR“ auf der einen und „VFL“ auf der anderen Seite.

Dafiro HCT ist in Packungen zu 14, 28, 30, 56, 90, 98 oder 280 Filmtabletten, in Mehrfachpackungen mit 280 Tabletten (bestehend aus 4 Umkartons zu je 70 Tabletten oder aus 20 Umkartons zu je 14 Tabletten) sowie in Krankenhauspackungen mit 56, 98 oder 280 Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**Hersteller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Apontis Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 2173 48 4949

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200



**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.