

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/valsartan STADA 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
Amlodipin/valsartan STADA 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
Amlodipin/valsartan STADA 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amlodipin/valsartan STADA 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete:  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan STADA 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete:  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan STADA 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete:  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete 5 mg/80 mg so temno rumene, okrogle, izbočene na obeh straneh in s premerom  $8,1 \pm 0,2$  mm.

Filmsko obložene tablete 5 mg/160 mg so temno rumene, ovalne, izbočene na obeh straneh in z dolžino  $14,6 \pm 0,2$  mm ter širino  $6,8 \pm 0,2$  mm.

Filmsko obložene tablete 10 mg/160 mg so blede rumene, ovalne, izbočene na obeh straneh in z dolžino  $14,6 \pm 0,2$  mm ter širino  $6,8 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Kombinacija amlodipina in valsartana je indicirana pri odraslih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen ob monoterapiji z amlodipinom ali valsartanom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Amlodipin/valsartan STADA je ena tableta na dan.

Amlodipin/valsartan 5 mg/80 mg se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 5 mg amlodipina ali z 80 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 5 mg amlodipina ali s 160 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo z 10 mg amlodipina ali s 160 mg valsartana ali s kombinacijo amlodipina in valsartana 5 mg/160 mg.

Bolnik lahko zdravilo Amlodipin/valsartan STADA vzame s hrano ali brez nje.

Pred prehodom na kombinacijo s fiksnim odmerkom je priporočljivo individualno titriranje odmerka zdravilnih učinkovin (tj. amlodipina in valsartana). Če je klinično primerno, je možno na kombinacijo s fiksnim odmerkom preiti neposredno z monoterapije.

Za bolnike, ki dobivajo valsartan in amlodipin v ločenih tabletah ali kapsulah, je lahko priročno, da jih zamenjamo z zdravilom Amlodipin/valsartan STADA, ki vsebuje enaka odmerka zdravilnih učinkovin.

#### **Okvara ledvic**

O uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo spremljanje ravni kalija in kreatinina.

#### **Okvara jeter**

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je kombinacija amlodipina in valsartana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna pri uporabi kombinacije amlodipina in valsartana pri bolnikih z okvaro jeter ali obstruktivno biliarno boleznijo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri prehodu ustreznih bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) z jetrno okvaro na amlodipin ali na kombinacijo amlodipina in valsartana, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina v monoterapiji ali v kombinaciji.

#### **Starejši bolniki (stari 65 let in več)**

Pri starejših bolnikih je treba odmerjanje povečevati previdno. Pri prehodu ustreznih starejših bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) na amlodipin ali kombinacijo amlodipina in valsartana, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina v monoterapiji ali v kombinaciji.

#### **Pediatrična populacija**

Varnost in učinkovitost kombinacije amlodipina in valsartana pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### **Način uporabe**

peroralna uporaba

Zdravilo Amlodipin/valsartan STADA je priporočljivo vzeti z nekaj vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini, na dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Huda okvara jeter, npr. biliarna ciroza ali holestaza.
- Sočasna uporaba kombinacije amlodipina in valsartana in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih z diabetesom ali z okvaro ledvic ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

##### **Nosečnost**

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo zanositev, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

##### **Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali volumna**

V študijah, nadzorovanih s placebom, so čezmerno hipotenzijo opažali pri 0,4 % bolnikov z nezapleteno hipertenzijo, ki so dobivali kombinacijo amlodipina in valsartana. Pri bolnikih z aktiviranim renin-angiotenzinskim sistemom (npr. pri bolnikih s pomanjkanjem volumna in/ali soli, ki dobivajo velike odmerke diuretikov), ki dobivajo antagoniste angiotenzinskih receptorjev, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Priporočljivo je, da pred začetkom uporabe kombinacije amlodipina in valsartana, popravite to stanje ali bolniku zagotovite natančen zdravniški nadzor na začetku zdravljenja.

Če se med uporabo kombinacije amlodipina in valsartana pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Z zdravljenjem je možno nadaljevati, ko se krvni tlak stabilizira.

##### **Hiperkaliemija**

Med sočasno uporabo dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo raven kalija (npr. heparin), je potrebna previdnost; v takšnih primerih je potrebno pogosto spremljanje ravni kalija.

##### **Stenoza ledvične arterije**

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice je pri zdravljenju hipertenzije s kombinacijo amlodipina in valsartana potrebna previdnost, saj pri takih bolnikih lahko pride do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

##### **Presaditev ledvice**

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe kombinacije amlodipina in valsartana pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

##### **Okvara jeter**

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen z žolčem. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila

izoblikovana. Posebna previdnost je potrebna v primeru uporabe kombinacije amlodipina in valsartana pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali z obstruktivnimi biliarnimi boleznimi.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana.

### **Okvara ledvic**

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ( $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) odmerka kombinacije amlodipina in valsartana ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo spremljati ravni kalija in kreatinina.

### **Primarni hiperaldosteronizem**

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z antagonistom angiotenzina II, valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene renin-angiotenzinski sistem.

### **Angioedem**

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba kombinacijo amlodipina in valsartana takoj ukiniti in ga tudi ne smejo več prejemati.

### **Srčno popuščanje/obdobje po miokardnem infarktu**

Zaradi zavrtja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so v obdobju po miokardnem infarktu, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

V dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*) je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

### **Stenoza aortne in mitralne zaklopke**

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z mitralno stenozo ali s pomembno aortno stenozo, ki sicer ni močno izražena.

### **Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)**

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostim natančnim spremljanjem delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno.

Kombinacija amlodipina in valsartana ni raziskana pri nobeni drugi populaciji, razen pri bolnikih s hipertenzijo.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### **Interakcije pogoste za kombinacijo**

Študij medsebojnega delovanja kombinacije amlodipina in valsartana z drugimi zdravili niso izvedli.

##### **Med sočasno uporabo je treba paziti**

###### *Drugi antihipertenzivi*

Pogosto uporabljena antihipertenzivna zdravila (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, diuretiki) in druga zdravila, ki imajo lahko hipotenzivne neželene učinke (npr. triciklični antidepresivi, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa za zdravljenje benigne hiperplazije prostate), lahko povečajo antihipertenzivni učinek kombinacije.

##### **Interakcije, povezane z amlodipinom**

###### **Sočasna uporaba ni priporočena**

###### *Grenivka ali sok grenivke*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali soka grenivke ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

##### **Med sočasno uporabo je potrebna previdnost**

###### *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

###### *Induktorji CYP3A4 (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, šentjanževka)*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

###### *Simvastatin*

Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno zmanjšati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

###### *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo s smrtnim izidom in srčno-žilni kolaps, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

##### **Med sočasno uporabo je treba paziti**

###### *Drugo*

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

##### **Interakcije, povezane z valsartanom**

###### **Sočasna uporaba ni priporočljiva**

###### *Litij*

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev tipa II, vključno z valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Med sočasno uporabo je zato priporočljivo natančno spremljati ravni litija v serumu. Če je uporabljen tudi diuretik, uporaba kombinacije amlodipina in valsartana predvidoma poveča možnost toksičnih učinkov litija.

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo ravni kalija*

Če je treba v kombinaciji z valsartanom predpisati zdravilo, ki vpliva na raven kalija, je priporočljivo spremljati ravni kalija v plazmi.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAR*

Če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z NSAR, se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAR poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter zvišanje ravni kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

*Zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izločevalnega prenašalca (ritonavir)*

Rezultati *in vitro* študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izločevalnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izločevalnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.

*Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom*

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

*Drugo*

Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

#### *Amlodipin*

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

#### *Valsartan*

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo nadzorovanih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo zanositev, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči škodljiv vpliv na plod pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Dojenje

O uporabi kombinacije amlodipina in valsartana v času dojenja ni podatkov, zato uporaba tega zdravila v tem obdobju ni priporočena. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

#### Plodnost

Kliničnih študij vpliva na plodnost pri uporabi kombinacije amlodipina in valsartana ni.

#### *Valsartan*

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan nima škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek je 6-kratnik največjega priporočenega odmerka na osnovi enote mg/m<sup>2</sup> pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

#### *Amlodipin*

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolniki, ki jemljejo kombinacijo amlodipina in valsartana in vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova sposobnost odzivanja lahko zmanjšana.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnost kombinacije amlodipina in valsartana so ocenjevali v petih nadzorovanih kliničnih študijah s 5.175 bolniki, od katerih jih je 2.613 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom. Med neželenimi učinki, ki so jih opazili, so bili najbolj pogosti ali najbolj pomembni ali najbolj izraženi naslednji neželeni učinki: nazofaringitis, gripa, preobčutljivost, glavobol, sinkopa, ortostatska

hipotenzija, edem, testasti edem, edem obraza, periferni edem, utrujenost, zardevanje, astenija in navali vročine.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosti	--	--
	gripa	pogosti	--	--
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zmanjšana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	neznana pogostnost
	levkopenija	--	zelo redki	--
	nevtropenija	--	--	neznana pogostnost
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--
	hiperglikemija	--	zelo redki	--
	hiperlipidemija	občasni	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--
	hipokaliemija	pogosti	--	--
	hiponatriemija	občasni	--	--
Psihiatrične motnje	depresija	--	občasni	--
	anksioznost	redki	--	--
	nespečnost/motnje spanja	--	občasni	--
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--
	zmedenost	--	redki	--
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--
	omotičnost	občasni	pogosti	--
	posturalna omotičnost	občasni	--	--
	disgevizija	--	občasni	--



Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
	ekstrapiramidni sindrom	--	neznana pogostnost	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--
	hipertonija	--	zelo redki	--
	parestezija	občasni	občasni	--
	periferna nevropatija, nevropatija	--	zelo redki	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--
	sinkopa	--	občasni	--
	tremor	--	občasni	--
	hipoestezija	--	občasni	--
	Očesne bolezni	motnja vida	redki	občasni
okvara vida		občasni	občasni	--
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki	občasni	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni	pogosti	--
	sinkopa	redki	--	--
	tahikardija	občasni	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--
	hipotenzija	redki	občasni	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni
	dispneja	--	občasni	--
	faringo-laringealne bolečine	občasni	--	--
	rinitis	--	občasni	--
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni
	spremenjen ritem in narava	--	občasni	--

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
	odvajanja blata			
	obstipacija	občasni	--	--
	diareja	občasni	občasni	--
	suha usta	občasni	občasni	--
	dispepsija	--	občasni	--
	gastritis	--	zelo redki	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--
	navzea	občasni	pogosti	--
	pankreatitis	--	zelo redki	--
	bruhanje	--	občasni	--
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane ravni jetrnih encimov, vključno bilirubina v krvi	--	zelo redki *	neznana pogostnost
	hepatitis	--	zelo redki	--
	intrahepatična holestaza, zlatenica	--	zelo redki	--
Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--
	angioedem	--	zelo redki	neznana pogostnost
	bulozni dermatitis	--	--	neznana pogostnost
	eritem	občasni	--	--
	multiformni eritem	--	zelo redki	--
	eksantem	redki	občasni	--
	hiperhidroza	redki	občasni	--
	fotosenzitivnostne reakcije	--	občasni	--
	srbenje	redki	občasni	neznana pogostnost
	purpura	--	občasni	--
	izpuščaj	občasni	občasni	neznana pogostnost
	sprememba barve kože	--	občasni	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--
	eksfoliativni dermatitis	--	zelo redki	--
	Stevens-Johnsonov sindrom	--	zelo redki	--
Quinckejev edem	--	zelo redki	--	

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	občasni	občasni	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--
	krči v mišicah	redki	občasni	--
	mialgija	--	občasni	neznana pogostnost
	otekanje gležnjev	--	pogosti	--
	občutek teže	redki	--	--
Bolezni sečil	zvišana raven kreatinina v serumu	--	--	neznana pogostnost
	motnje uriniranja	--	občasni	--
	nikturija	--	občasni	--
	polakisurija	redki	občasni	--
	poliurija	redki	--	--
	okvara in odpoved ledvic	--	--	neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	--	občasni	--
	erektilna disfunkcija	redki	--	--
	ginekomastija	--	občasni	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	občasni	--
	nelagodje in splošno slabo počutje	--	občasni	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni
	edem obraza	pogosti	--	--
	vročinski oblivi, navali rdečice	pogosti	--	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	--	občasni	--
	edem	pogosti	pogosti	--
	periferni edem	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--
	testasti edem	občasni	--	--
Preiskave	zvišana raven kalija v serumu	--	--	neznana pogostnost
	povečanje telesne mase	--	občasni	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--

\* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

### Dodatne informacije o kombinaciji

Periferne edeme, ki so znani neželeni učinek amlodipina, so na splošno opažali manj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo amlodipina in valsartana, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo amlodipin. V dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila pojavnost perifernih edemov glede na odmerke sledeča:

% bolnikov s perifernimi edemi		valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	ni podatka	ni podatka	9,0	9,5

Povprečna pojavnost perifernih edemov, enakovredno uravnotežena za vse odmerke kombinacije amlodipina in valsartana, je bila 5,1 %.

### Dodatne informacije o posameznih zdravilnih učinkovinah

Neželeni učinki, opisani za eno od obeh zdravilnih učinkovin (za amlodipin ali valsartan), so lahko tudi neželeni učinki kombinacije amlodipina in valsartana, tudi če niso bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

#### Amlodipin

##### *pogosti*

somnolenca, omotica, palpitacije, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev

##### *občasni*

nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija, tremor, disgevizija, sinkopa, hipestezija, motnje vida (vključno z diplopijo), tinitus, hipotenzija, dispneja, rinitis, bruhanje, dispepsija, alopecija, purpura, sprememba barve kože, hiperhidroza, srbenje, eksantem, mialgija, mišični krči, bolečine, motnje uriniranja, zvečana pogostnost uriniranja, impotenca, ginekomastija, bolečine v prsih, slabo počutje, zvečanje ali zmanjšanje telesne mase

##### *redki*

zmedenost

##### *zelo redki*

levkopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertenzija, periferna nevropatija, miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni, hepatitis, zlatenica, zvišane ravni jetrnih encimov\*, angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost

\* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

#### Valsartan

##### *neznana pogostnost*

zmanjšana vrednost hemoglobina, zmanjšan hematokrit, nevtropenija, trombocitopenija, zvišana raven kalija v serumu, povečane vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišanjem ravni bilirubina v serumu, odpoved in okvara ledvic, zvišana raven kreatinina v serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Izkušeni s prevelikim odmerjanjem kombinacije amlodipina in valsartana ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemske hipotenziji vse do šoka, tudi takšnega s smrtnim izidom.

### Zdravljenje

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih takoj ali do dve uri po zaužitju amlodipina, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka kombinacije amlodipina in valsartana zahteva srčno-žilno podporo, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Ni verjetno, da bi valsartan in amlodipin odstranili z dializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; antagonisti angiotenzina II, kombinacije; antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB01.

Kombinacija amlodipina in valsartana vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan pa med antagoniste angiotenzina II. Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak v večji meri kot vsaka učinkovina zase.

### Amlodipin/valsartan

Kombinacija amlodipina in valsartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka v celotnem območju terapevtskih odmerkov. Antihipertenzivni učinek enega odmerka kombinacije je trajal 24 ur.

### *S placebo nadzorovana preskušanja*

V dveh s placebo nadzorovanih preskušanjih je kombinacijo amlodipina in valsartana enkrat na dan dobivalo več kot 1.400 bolnikov s hipertenzijo. Vključeni so bili odrasli z blago do zmerno,

nezapleteno esencialno hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak sede  $\geq 95$  in  $< 110$  mm Hg). Izključeni so bili bolniki z velikim srčno-žilnim tveganjem - s srčnim popuščanjem, z diabetesom tipa 1 ali s slabo urejenim diabetesom tipa 2 in z miokardnim infarktom ali možgansko kapjo v zadnjem letu.

*Aktivno nadzorovana preskušanja pri bolnikih, pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje z monoterapijo*

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega s 160 mg valsartana, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje vzporednih skupin. Pokazalo se je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede  $< 90$  mm Hg na koncu preskušanja) pri 75 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, pri 62 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg in pri 53 % bolnikov, ki so ostali na 160 mg valsartana. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 160 mg valsartana, je dodatek 10 mg amlodipina dodatno znižal sistolični krvni tlak za 6,0 mm Hg in diastoličnega za 4,8 mm Hg, 5 mg amlodipina pa sistolični krvni tlak za 3,9 mm Hg in diastoličnega za 2,9 mm Hg.

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega z 10 mg amlodipina, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje vzporednih skupin. Pokazalo je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede  $< 90$  mm Hg na koncu preskušanja) pri 78 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, in pri 67 % bolnikov, ki so ostali na 10 mg amlodipina. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 10 mg amlodipina, je dodatek 160 mg valsartana dodatno znižal sistolični krvni tlak za 2,9 mm Hg in diastoličnega za 2,1 mm Hg.

Amlodipin/valsartan so raziskali tudi v študiji, nadzorovani z učinkovino, pri 130 bolnikih s hipertenzijo, ki so imeli srednji diastolični krvni tlak sede  $\geq 110$  mm Hg in  $< 120$  mm Hg. V tej študiji (izhodiščni krvni tlak 171/113 mm Hg) je shema odmerjanja amlodipina/valsartana 5 mg/160 mg, titrirana do 10 mg/160 mg, znižala krvni tlak sede za 36/29 mm Hg; v primerjavi s tem je shema odmerjanja lizinopriila/hidroklorotiazida 10 mg/12,5 mg, titrirana do 20 mg/12,5 mg, znižala krvni tlak za 32/28 mm Hg.

V dveh dolgoročnih spremljevalnih študijah se je učinek kombinacije amlodipina in valsartana ohranil več kot eno leto. Nenadna prekinitiv zdravljenja s kombinacijo amlodipina in valsartana ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Starost, spol, rasa ali indeks telesne mase ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) niso vplivali na odziv na kombinacijo amlodipina in valsartana.

Kombinacija amlodipina in valsartana ni raziskana pri nobeni drugi populaciji, razen pri bolnikih s hipertenzijo. Valsartan je raziskan pri bolnikih po miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem. Amlodipin je raziskan pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in angiografsko potrjeno boleznijo koronarnih arterij.

### Amlodipin

Amlodipin v kombinaciji amlodipina in valsartana zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčno mišico in gladko mišičje žil. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega sprostitvenega učinka na gladko mišičje žil, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in gladkega mišičja žil je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med

kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih s hipertenzijo z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in efektivni ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na  $dp/dt$  in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrijskega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

#### *Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo*

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zmanjševanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načine zdravljenja: amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10–40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 let. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote < 35 mg/dl ali < 0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90–1,07 in vrednost  $p = 0,65$ . Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni opazovani dogodek) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ: 1,25–1,52 in vrednostjo  $p < 0,001$ ). Pri umrljivosti iz katerega koli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89–1,02;  $p = 0,20$ ).

#### Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste  $AT_1$ , ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Zvišana plazemska koncentracija angiotenzina II po zavrtju receptorjev  $AT_1$  z valsartanom lahko stimulira

nezavrte receptorje podvrste AT<sub>2</sub>, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT<sub>1</sub>. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT<sub>1</sub>, njegova afiniteta za receptorje AT<sub>1</sub> pa je veliko (približno 20.000-krat) večja kot za receptorje AT<sub>2</sub>.

Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne vplivajo na ACE in ne potencirajo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pojavnost suhega kašlja med prejemniki valsartana značilno manjša kot pri prejemnikih zaviralca ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi,  $p < 0,05$ ). V kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med terapijo z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ( $p < 0,05$ ). Valsartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po uporabi posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Nenadni prekinitvi jemanja valsartana niso sledili povratna hipertenzija ali drugi neželeni klinični učinki.

#### Drugo: Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzinskih receptorjev so raziskali v dveh velikih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali diabetesa tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike z diabetesom tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzinskih receptorjev, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih z diabetesom tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi visokega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. V skupini, ki je prejela aliskiren, so bili pogostejši pomembni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina in valsartana sta linearni.

### Amlodipin/valsartan



Po peroralni uporabi kombinacije amlodipina in valsartana doseže valsartan najvišjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 6 do 8 urah. Hitrost in obseg absorpcije kombinacije amlodipina in valsartana sta enakovredna biološki uporabnosti valsartana in amlodipina, uporabljenih v ločenih tabletah.

#### Amlodipin

*Absorpcija:* Pri peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

*Porazdelitev:* Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezana približno 97,5 % zdravila v obtoku.

*Biotransformacija:* Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

*Izločanje:* Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazno s terminalnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % nepresnovljenega amlodipina in 60 % amlodipinovitih presnovkov.

#### Valsartan

*Absorpcija:* Pri peroralni uporabi samega valsartana ta doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

*Porazdelitev:* Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94–97 %), predvsem na albumin v serumu.

*Biotransformacija:* Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili nizko koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Ta presnovek je farmakološko neaktiven.

*Izločanje:* Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h in  $t_{1/2\beta}$  približno 9 h). Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urin (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

#### Posebne populacije

##### Pediatrična populacija (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

##### Starejši (starost 65 let in več)

Čas potreben za doseg najvišje plazemske koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri povečanju odmerka potrebna previdnost.

##### Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

#### Okvara jeter

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Bolniki z okvaro jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40–60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznijo jeter (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### *Amlodipin/valsartan*

Neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni v študijah na živalih in bi lahko bili klinično pomembni: histopatološke znake vnetja glandularnega želodca so pri podganjih samcih zabeležili pri izpostavljenosti, ki je bila okrog 1,9-krat večja (valsartan) in 2,6-krat večja (amlodipin), kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina. Pri večjih izpostavljenostih so se pri samicah in samcih pojavile ulceracije in erozije želodčne sluznice. Podobne spremembe so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

Opazili so večjo pojavnost in izrazitost bazofilije/hialinizacije, dilatacije in ledvičnih tubulov ter intersticijskega limfocitnega vnetja in hipertrofije arteriolarne medije, pri izpostavljenosti, ki je bila za valsartan od 8- do 13-krat večja in za amlodipin od 7- do 8-krat večja kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina. Podobne spremembe so ugotovili v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

V študiji razvoja za zarodek/plod pri podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila za okrog 12-krat večja za valsartan in okrog 10-krat večja za amlodipin kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina, ugotovili večjo pojavnost razširjenih sečevodov, nepravilno oblikovane prsnice in nezakostenele členke sprednjih tac. Razširjene sečevode so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (12-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana). Znaki toksičnih učinkov pri materi (zmerno zmanjšanje telesne mase) so bili v tej študiji le skromni. Raven brez opaženega učinka na razvojne učinke je bila pri 3-kratni (valsartan) oz. 4-kratni (amlodipin) klinični izpostavljenosti (na podlagi AUC).

Za posamezni učinkovini niso ugotovili, da bi bili mutageni, klastogeni ali kancerogeni.

#### *Amlodipin*

##### Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

##### Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik\* največjega priporočenega 10-miligramskega odmerka za ljudi na podlagi mg/m<sup>2</sup>), niso ugotovili vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

##### Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so ustrezale dnevni odmerjanju 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili znakov kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m<sup>2</sup> izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik\* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

\*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

### *Valsartan*

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (nepriprasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kilogramskega bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so veliki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana vrednost dušika sečnine v krvi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kilogramskega bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri primerljivih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, med drugim do zvečanja vrednosti dušika sečnine in kreatinina v krvi.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaklomerularnih celic nima pomena.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
povidon  
predgelirani (koruzni) škrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
krospovidon  
natrijev karboksimetilškrob  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

smukec  
makrogol  
črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pakiranja s pretisnimi omoti iz transparentne PVC/TE/PVdC folije in aluminijaste folije:

5 mg/80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet

5 mg/160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet

10 mg/160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02183/001-033

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

30. 06 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11. 04. 2016