

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amlodipin/Valsartan STADA 10 mg/ 160 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 80 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 160 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Amlodipin/Valsartan Stada 10 mg/ 160 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg/ 80 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tummankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on  $8,1 \pm 0,2$  mm.

5 mg/ 160 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tummankeltaisia, ovaalin muotoisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on  $14,6 \pm 0,2$  mm ja leveys  $6,8 \pm 0,2$  mm

10 mg/ 160 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, ovaalin muotoisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on  $14,6 \pm 0,2$  mm ja leveys  $6,8 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon.

Amlodipin/Valsartan Stada -valmiste on tarkoitettu sellaisten aikuisten hoitoon, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan amlodipiinilla tai valsartaanilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelut Amlodipin/Valsartan Stada -annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 80 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 80 mg:lla valsartaania.

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania.

Amlodipin/Valsartan Stada 10 mg/ 160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 10 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania tai amlodipiini/valsartaani 5 mg/ 160 mg -valmisteella.

Amlodipin/Valsartan Stada voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Yksilöllisen annoksen titrausta erillisillä lääkeaineilla (ts. amlodipiinilla ja valsartaanilla) suositellaan, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmävalmisteeseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteeseen voidaan harkita silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Eri tableteissa/kapseleissa valsartaania ja amlodipiinia saavat potilaat voivat hoidon helpottamiseksi siirtyä käyttämään sitä Amlodipin/Valsartan Stada -valmistetta, jossa on sama yhdistelmäannos.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

Ei ole olemassa kliinistä tietoa potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

### **Maksan vajaatoiminta**

Amlodipiini/valsartaani –yhdistelmävalmiste on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa tai jokin sappitietukoksia aiheuttava tila (ks. kohta 4.4). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kun amlodipiinihoitoon sopivaa maksan vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoitoa ollaan vaihtamassa amlodipiiniin tai amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina pitää käyttää.

### **Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)**

Iäkkäiden potilaiden annosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta. Kun amlodipiinihoitoon sopivien iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoitoa ollaan vaihtamassa amlodipiiniin tai amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina pitää käyttää.

### **Pediatriiset potilaat**

Amlodipiini/valsartaani -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### **Antotapa**

Suun kautta.

Amlodipin/Valsartan Stada -tabletit suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kera.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Amlodipin/Valsartan Stada -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)

- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

##### **Raskaus**

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

##### **Natriumin puute ja/tai nestehukka**

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa liian alhaista verenpainetta todettiin 0,4 prosentilla potilaista, joiden komplisoitumatonta hypertensiota hoidettiin amlodipiinia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella. Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä potilailla, joilla on aktivoitunut reniini-angiotensiinijärjestelmä (esim. nestehukasta ja/tai natriumin puutteesta kärsivät potilaat, jotka saavat suuria diureettiannoksia), ja jotka saavat angiotensiinireseptorin salpaajia. Tällöin suositellaan tilan korjaamista ennen amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen antamista tai tarkkaa seuranta hoidon alkuvaiheessa.

Jos amlodipiini/valsartaani -yhdistelmähoidon aikana ilmenee hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon fysiologista suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

##### **Hyperkalemia**

Samanaikaisen kaliumlisän, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden elimistön kaliumpitoisuutta suurentavien lääkkeiden (hepariini jne.) käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja potilaiden kaliumpitoisuutta tulee tarkkailla säännöllisesti.

##### **Munuaisvaltimoiden ahtauma**

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilaille, joilla on toispuoleinen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiinipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

##### **Munuaisensiirto**

Toistaiseksi amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

##### **Maksan vajaatoiminta**

Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, kun amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville tai sappiteiden tukoksista kärsiville potilaille.

Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

### **Primaari hyperaldosteronismi**

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniiniangiotensiinijärjestelmäänsä.

### **Angioedeema**

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, käytön yhteydessä. Amlodipiini/valsartaani -hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä sitä saa aloittaa uudestaan.

### **Sydämen vajaatoiminta/postinfarktioireyhtymä**

Renii-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla. Sydämen vajaatoiminta- tai postinfarktioireyhtymästä kärsivien potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten (New York Heart Association Classification) III ja IV mukaan sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

### **Aortta- ja mitraaliläppäeste noosi**

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkeaineita käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistennoosia tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen aortan ahtauma.

### **Renii-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto**

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja ATR:n salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla.

### **Apuaineet**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### **Yhdistelmään liittyvät yleiset yhteisvaikutukset**

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

##### **Huomioitava samanaikaisessa käytössä**

###### *Muut verenpainelääkkeet*

Yleisesti käytetyt verenpainelääkkeet (esim. alfasalpaajat, diureetit) ja muut lääkkeet, jotka voivat aiheuttaa verenpainetta alentavia haittavaikutuksia (esim. trisykliset masennuslääkkeet, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon käytetyt alfasalpaajat) voivat lisätä yhdistelmän verenpainetta alentavaa vaikutusta.

##### **Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset**

###### **Samanaikaista käyttöä ei suositella**

###### *Greippi tai greippimehu*

Amlodipiinin antoa greippin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

##### **Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä**

###### *CYP3A4 -estäjät*

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiiniä lityksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

###### *CYP3A4:n induktorit (antikongulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, mäkikuisma)*

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

###### *Simvastatiini*

Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77 %:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

###### *Dantroleeni (infuusio)*

Eläimissä on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun niille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

##### **Huomioitava samanaikaisessa käytössä**

###### *Muut*

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

## **Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset**

### *Samanaikaista käyttöä ei suositella*

#### *Litium*

Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litumia samanaikaisesti angiotensiinikonvertaasin estäjien tai angiotensiini II:n reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, kanssa. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on tästä syystä suositeltavaa litiumin samanaikaisessa annostelussa. Mikäli käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa entisestään käytettäessä amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta.

*Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa veren kaliumpitoisuutta*

Jos potilaalle määrätään kaliumarvoihin vaikuttavaa lääkettä valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen seuranta suositellaan.

#### *Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä*

*Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet*

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan yhtä aikaa steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava vaikutus voi heiketä. Lisäksi angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa suositellaan samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.

*Sisäänottokuljettajaproteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät*

Ihmisen maksakudoksella tehdyt *in vitro* tutkimukset viittaavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa systeemistä altistusta valsartaanille.

*RAA-järjestelmän kaksoisesto ATR:n salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä*

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### *Muut*

Valsartaanimonoterapiassa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemiidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

#### *Amlodipiini*

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

#### *Valsartaani*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
--

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

#### *Valsartaani*

Tietoa valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole, siksi valsartaanin käyttöä ei suositella. Sen sijaan suositellaan käytettäväksi vaihtoehtoista lääkitystä, jolla on paremmin vahvistettu turvallisuusprofiili imetyksen aikaisessa käytössä, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai ennenaikaisesti syntynyt lapsi.

#### *Amlodipiini*

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteella ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

#### *Valsartaani*

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m<sup>2</sup>) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

#### *Amlodipiini*

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen turvallisuutta on selvitetty viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 5 175 potilaalla, joista 2 613 sai valsartaani-amlodipiini -yhdistelmähoitoa. Näissä tutkimuksissa yleisimmin ilmaantuneet haittavaikutukset tai kaikista merkittävimmät tai vakavimmat haittavaikutukset olivat: nasofaryngiitti, influenssa, yliherkkyys, päänsärky, pyörtyminen, ortostaattinen hypotensio, turvotus, kuoppaturvotus (pitting-ödeema), kasvojen turvotus, perifeerinen ödeema, uupumus, punoitus (punastuminen), voimattomuus ja kuumat aallot.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
Infektiot	Nasofaryngiitti	Yleinen	--	--
	Influenssa	Yleinen	--	--
Veri ja imukudos	Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--
	Neutropenia	--	--	Tuntematon
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdusta ja ravitseminen	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--
	Hypokalemia	Yleinen	--	--
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	Melko harvinainen	--
	Ahdistuneisuus	Harvinainen	--	--
	Unettomuus/unihäiriöt	--	Melko harvinainen	--
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--
	Sekavuus	--	Harvinainen	--
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--
	Heitehuimaus	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Asentoon liittyvä heitehuimaus	Melko harvinainen	--	--



MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	Makuhäiriö	--	Melko harvinainen	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--
	Paraestesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	--	Hyvin harvinainen	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Pyörtyminen	--	Melko harvinainen	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--
	Hypestesia	--	Melko harvinainen	--
Silmät	Näköhäiriöt	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Pyörtyminen	Harvinainen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--
	Hypotensio	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	--	Melko harvinainen	--
	Nielun ja kurkunpään kipu	Melko harvinainen	--	--
	Nuha	--	Melko harvinainen	--

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
Ruoansulatuselimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--
	Ummetus	Melko harvinainen	--	--
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Dyspepsia	--	Melko harvinainen	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--
	Oksentelu	--	Melko harvinainen	--
Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeen poikkeavuudet, myös seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen	--	Hyvin harvinainen *	Tuntematon
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--
Ihon ja ihonalainen kudosis	Alopesia	--	Melko harvinainen	--
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon
	Eryteema	Melko harvinainen	--	--
	Eryteema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksanteema	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Liikahikoilu	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Valoyliherkkyysoireet	--	Melko harvinainen	--
	Kutina	Harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Purppura	--	Melko harvinainen	--
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	--	Hyvin harvinainen	--
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	--	Hyvin harvinainen	--
	Quincken edeema	--	Hyvin harvinainen	--
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	Tuntematon	--
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--
	Lihaskouristukset	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Lihassärky	--	Melko harvinainen	Tuntematon
	Nilkkojen turvotus	--	Yleinen	--
	Painon tunne	Harvinainen	--	--
Munuaiset ja virtsatie	Veren kreatiinipitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Virtsaamishäiriöt	--	Melko harvinainen	--
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--
	Tiheävirtsaisuus	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Runsasvirtsaisuus	Harvinainen	--	--
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	--	Melko harvinainen	--
	Erektiohäiriö	Harvinainen	--	--
	Gynekomastia	--	Melko harvinainen	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	--	Melko harvinainen	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Yleinen	--	--
	Ohimenevä punoitus (punastuminen), kuumat aallot	Yleinen	--	--

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	--	Melko harvinainen	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--
	Perifeerinen turvotus	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--
	Kuoppautuva turvotus	Yleinen	--	--
	Tutkimukset	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--
	Painon nousu	--	Melko harvinainen	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--

\*Viittaa useimmiten kolestaasiin

#### Lisätietoja yhdistelmästä

Amlodipiinin tunnettua haittavaikutusta, perifeeristä ödeemaa, havaittiin yleisesti harvemmin potilailla, jotka saivat amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta kuin niillä potilailla, jotka saivat ainoastaan amlodipiinia. Kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa perifeerisen ödeeman ilmaantuvuus eri annoksilla on kuvattu seuraavassa taulukossa:

% potilaista, joilla oli perifeeristä ödeemaa		Valsartaani (mg)				
		0	40	80	160	320
<b>Amlodipiini (mg)</b>	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Perifeerisen ödeeman keskimääräinen ilmaantuvuus painotettuna tasaisesti kaikkien annosten kesken oli amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteella 5,1 %.

#### Lisätietoa yhdistelmän lääkeaineista

Aiemmin yhdistelmän jommastakummasta lääkeaineesta (amlodipiinista tai valsartaanista) raportoidut haittavaikutukset voivat olla myös amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen mahdollisia haittavaikutuksia, vaikka niitä ei olisi havaittu kliinisissä kokeissa tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

#### Amlodipiini

##### *Yleiset*

Uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytykset, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus.

##### *Melko harvinaiset*

Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), masennus, vapina, makuuastein muutokset, pyörtyminen, hypestesia, näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia), tinnitus, hypotensio, hengenahdistus, nuha, oksentelu, dyspepsia, alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, eksanteema, lihaskipu, lihaskrampit, kipu, virtsaamishäiriöt, tihtentynyt virtsaamistarve, impotenssi, gynekomastia, rintakipu, väsymys, painonnonousu, painonlasku.

##### *Harvinaiset*

Sekavuus.

*Hyvin harvinaiset* Leukopenia, trombositopenia, allergiset reaktiot, hyperglykemia, lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia, sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä), verisuonitulehdus, haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia, maksatulehdus, keltaisuus, kohonneet maksaentsyymiarvot\*, angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys.

\* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

#### Valsartaani

*Tuntematon* Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, neutropenia, trombositopenia, seerumin kaliumarvojen nousu, maksa-arvojen kohoaminen mukaan lukien seerumin bilirubiini, munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikkeneminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, angioödeema, lihaskipu, vaskuliitti, yliherkkyys mukaan lukien seerumitauti.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24–48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoidon. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitulavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

#### Hoito

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihien antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä. Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukihoidon mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen ylös nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erityyvä virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiumkanavan salpausvaikutuksia.

Valsartaani ja amlodipiini eivät todennäköisesti eliminoidu hemodialysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB01

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteessa on yhdistettynä kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiumkanavan salpaajien ja valsartaani angiotensiini II -reseptorin salpaajien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta ja laskee verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponenteista yksinään.

#### Amlodipiini/valsartaani-yhdistelmä

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä aikaansaadaan annosriippuvainen ja additiivinen verenpainetta alentava vaikutus koko terapeuttisella annosalueella. Kerta-annoksen verenpainetta alentavan vaikutuksen on todettu kestävän 24 tunnin ajan.

#### *Plasebokontrolloidut tutkimukset*

Yli 1 400 verenpainepotilasta sai amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta kerran vuorokaudessa kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui aikuisia, joilla oli lievä tai kohtalainen komplisoitumaton essentiaalinen verenpainetauti (keskimääräinen diastolinen verenpaine istuen  $\geq 95$  ja  $< 110$  mmHg). Tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli suuria kardiovaskulaarisia riskejä, kuten sydämen vajaatoiminta, tyypin I diabetes tai huonossa hoitotasapainossa oleva tyypin II diabetes sekä sydäninfarkti tai aivohalvaus edellisen vuoden aikana.

#### *Aktiivikontrolloidut tutkimukset potilailla, jotka eivät saaneet hoitovastetta monoterapialla*

Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikeskuskaksoissokkotutkimus osoitti, että verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen  $< 90$  mmHg) 75 %:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg ja 62 %:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 5 mg/160 mg verrattuna pelkästään 160 mg:n valsartaania saaneen ryhmän 53 %:iin niillä potilailla, joiden verenpainetta ei saatu hallintaan perusjaksolla annoksella valsartaani 160 mg, 10 mg ja 5 mg amlodipiiniannoksien lisääminen hoitoon laski systolista/diastolista verenpainetta 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg enemmän kuin pelkkä valsartaani 160 mg annoksella.

Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikansallinen kaksoissokkotutkimus osoitti, että verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen  $< 90$  mmHg) 78 %:lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg verrattuna pelkästään 10 mg:n amlodipiinia saaneen ryhmän 67 %:iin niillä potilailla, joiden verenpainetta ei saatu riittävästi kontrolloitua perusjaksolla annoksella amlodipiini 10 mg, 160 mg valsartaaniannoksen lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 2,9/2,1 mmHg enemmän kuin pelkkä amlodipiini 10 mg annoksella.

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta tutkittiin myös vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa 130 hypertensiotilaan tutkimuksessa, jossa potilaiden keskimääräinen diastolinen verenpaine istuessa mitattuna oli  $\geq 110$  ja  $< 120$  mmHg. Tutkimuksessa (lähtötason verenpaine 171/113 mmHg) amlodipiini/valsartaani -annos 5 mg/160 mg titrattuna annokseen 10 mg/160 mg laski verenpainetta istuma-asennossa 36/29 mmHg, kun taas lisinopriili/hydroklooritiatsidiannos 10 mg/12,5 mg titrattuna annokseen 20 mg/12,5 mg laski verenpainetta 32/28 mmHg.

Kahdessa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen teho säilyi yli vuoden ajan. Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmähoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Ikä, sukupuoli, rotu tai painoindeksi ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) eivät vaikuttaneet amlodiipi/valsartaani-yhdistelmällä aikaansaatuun vasteeseen.

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla. Valsartaania on tutkittu tuoretta sydäninfarktia ja sydämen vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla. Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisurintakipua, vasospastista rintakipua ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastaneilla potilailla.

### Amlodipiini

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaxoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeutiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiumkanavan salpaajilla, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia  $dp/dt$  -arvoihin tai vasemman kammion loppudistoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeutisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

### *Hypertensiiviset potilaat*

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5-10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10-40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5-25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus ( $> 6$  kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli  $< 35 \text{ mg/dl}$  tai  $< 0,906 \text{ mmol/l}$  (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98; 95 %:n luottamusväli 0,90-1,07 ja

$p = 0,65$ . Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, RR = 1,38; 95 %:n luottamusväli 1,25-1,52 ja  $p < 0,001$ ). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; RR = 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,89-1,02,  $p = 0,20$ .

### Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT<sub>1</sub>-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset. Valsartaanin aiheuttamasta AT<sub>1</sub>-reseptorin salpauksesta johtuva plasman angiotensiini II -pitoisuuksien suureneminen saattaa stimuloida salpaamatonta AT<sub>2</sub>-reseptoria, mikä näyttää toimivan AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämän vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaani ei ole AT<sub>1</sub>-reseptorin osittainen agonisti, ja valsartaanilla on paljon suurempi (noin 20 000-kertainen) affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin kuin AT<sub>2</sub>-reseptoriin.

Valsartaani ei estä ACE:tä eli kininaasi II:ta, joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Koska se ei vaikuta ACE:hen eikä vahvista bradykiniiniä tai substanssi-P:tä, angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät todennäköisesti aiheuta yskää. Kliinisissä tutkimuksissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, ja kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) vähäisempää valsartaania saaneilla potilailla kuin ACE:n estäjää saaneilla potilailla (2,6 % vs 7,9 %). Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana, valsartaaniryhmän koehenkilöistä 19,5 % ja tiatsididiureettiryhmän koehenkilöistä 19,0 % koki yskää, kun taas ACE:n estäjää saaneessa ryhmässä yskää esiintyi 68,5 %:lla ( $p < 0,05$ ). Valsartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisen säätelyn kannalta.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpaine-arvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella, ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon ajan. Valsartaanin käytön äkillinen lopettaminen ei ole aiheuttanut rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

### Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja ATR:n salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja ATR:n salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja ATR:n salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen



munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Lineaarisuus

Amlodipiinilla ja valsartaanilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

### Amlodipiini/Valsartaani

Suun kautta otetun amlodipiini/valsartaani -annoksen jälkeen plasman huippupitoisuudet saavutetaan 3 (valsartaani) ja 6-8 (amlodipiini) tunnin kuluessa. Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen imeytymisen nopeus ja laajuus on samanlainen kuin jos amlodipiini ja valsartaani annosteltaisiin erillisinä tabletteina.

### Amlodipiini

*Imeytyminen:* Suun kautta otettujen terapeuttien amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64–80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

*Jakautuminen:* Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

*Biotransformaatio:* Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiiviksi metaboliiteiksi.

*Eliminaatio:* Amlodipiini eliminoiduu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

### Valsartaani

*Imeytyminen:* Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ( $C_{max}$ ) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

*Jakautuminen:* Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94–97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

*Biotransformaatio:* Valsartaani ei metaboloitu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä). Tämä metaboliitti on farmakologisesti inaktiivinen.

*Eliminaatio:* Valsartaanilla on multiekspontiaalinen hajoamiskinetiikka ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

### Erikoisryhmät

*Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)*

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

#### *Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)*

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40-60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Maksan vajaatoimintapotilailla on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Amlodipiini/Valsartaani*

Eläinkokeissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, joilla voi olla kliinistä merkitystä: Mahan rauhasten kudospatologisia tulehdusoireita havaittiin urosrotilla altistuksella, joka oli noin 1,9-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 2,6-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen verrattuna. Suuremmalla altistuksella sekä naaras- että urosrotilla näkyi mahan limakalvojen haavaumia ja syöpymistä. Samanlaisia muutoksia havaittiin yksinomaan valsartaania käyttäneessä ryhmässä (altistus 8,5-11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Lisääntynyttä ja pahentunutta munuaistiehyeen basofiliaa/hyalinisaatiota, laajentumista ja lieriöitä kuten myös solunvälisten lymfosyyttien tulehduksia ja valtimon keskiosan liikakasvua havaittiin, kun altistus oli 8-13-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 7-8-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen nähden. Samanlaisia muutoksia havaittiin myös yksinomaan valsartaania saaneiden ryhmässä (altistus 8,5-11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa havaittiin virtsajohtimien laajentumista, rintalastan epämuodostumia ja luutumattomia etukäpälän sormijäseniä, kun altistus oli noin 12-kertainen (valsartaani) ja 10-kertainen (amlodipiini) 160 mg:n valsartaanihoitoannoksiin ja 10 mg:n amlodipiinihoitoannoksiin nähden. Laajentuneita virtsajohtimia löydettiin myös pelkästään valsartaania käyttäneiden ryhmästä (altistus 12-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden). Tässä tutkimuksessa havaittiin vain pieniä merkkejä emoon kohdistuneesta toksisuudesta (paino putosi jonkin verran). Kehitysvaiikutuksia ei ollut havaittavissa hoitoaltistukseen nähden kolminkertaisia (valsartaani) ja nelinkertaisia (amlodipiini) altistuksia käytettäessä (perusteena AUC).

Yksittäisten lääkeaineiden ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta, klastogeenisuutta eikä karsinogeenisuutta.

#### *Amlodipiini*

##### Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästyminen, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäynnin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

##### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8\* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m<sup>2</sup>] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen annokseen mg/kg, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

#### Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen\* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m<sup>2</sup>] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

\* perustuu potilaan painoon 50 kg

#### *Valsartaani*

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienentymiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästyminen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup>-vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienentymiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyyppipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup>-vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren ureatyyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Povidoni

Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Krospovidoni  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Magnesiumstearaatti

5 mg/80 mg ja 5 mg/160 mg

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Talkki  
Makrogoli  
Musta rautaoksidi (E172)

10 mg/160 mg

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Talkki  
Makrogoli

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpinäkyvä PVC/TE/PVdC-alumiini läpipainopakkaus

5 mg/ 80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

5 mg/ 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

10 mg /160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpinäkyvä yksittäispakattu PVC/TE/PVdC-alumiini läpipainopakkaus

5 mg/ 80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

5 mg/ 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

10 mg /160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastr.2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

**8. MYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg/ 80 mg: 33072  
5 mg/ 160 mg:33073  
10 mg /160 mg: 33074

**9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.6.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.4.2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.5.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 80 mg filmdragerade tabletter  
Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter  
Amlodipin/Valsartan STADA 10 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 80 mg filmdragerade tabletter:  
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 80 mg valsartan.

Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

Amlodipin/Valsartan STADA 10 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

5 mg/80 mg tabletter är mörkgula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på  $8,1 \pm 0,2$  mm.

5 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter är mörkgula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med längden  $14,6 \pm 0,2$  mm och bredden  $6,8 \pm 0,2$  mm.

10 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter är blekgula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med längden  $14,6 \pm 0,2$  mm och bredden  $6,8 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Amlodipin/Valsartan Stada är avsett för vuxna vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med amlodipin eller valsartan i monoterapi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Rekommenderad dos av Amlodipin/Valsartan Stada är en tablett dagligen.

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 80 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg.

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 160 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg.

Amlodipin/Valsartan Stada 10 mg/ 160 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 10 mg eller valsartan 160 eller amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg.

Amlodipin/Valsartan Stada kan intas oberoende av måltid.

Individuell dositering med komponenterna (dvs. amlodipin och valsartan) rekommenderas före byte till kombination med fast dos. När det är kliniskt lämpligt, kan direkt byte från monoterapi till en kombination med fast dos övervägas.

Av bekvämlighets skäl kan patienter som får valsartan och amlodipin från separata tabletter/kapslar byta till Amlodipin/Valsartan Stada, som innehåller samma mängd och samma komponenter.

### **Nedsatt njurfunktion**

Det finns inga tillgängliga kliniska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Vid måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas kontroll av kaliumnivåer och kreatinin.

### **Nedsatt leverfunktion**

Amlodipin/valsartan är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Försiktighet skall iaktas då amlodipin/valsartan ges till patienter med nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna (se avsnitt 4.4). För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg. Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. När man växlar hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) med nedsatt leverfunktion till amlodipin eller amlodipin/valsartan, ska den lägsta tillgängliga dosen av amlodipin i monoterapi respektive i fasta kombinationen användas.

### **Äldre (≥65 år)**

Hos äldre patienter krävs försiktighet vid ökning av dosen. När man växlar äldre hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) till amlodipin eller amlodipin/valsartan, ska den lägsta tillgängliga dosen av amlodipin i monoterapi respektive i fasta kombinationen användas.

### **Pediatrik population**

Säkerhet och effekt för amlodipin/valsartan för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### **Administreringsätt**

Oral användning.

Det rekommenderas att Amlodipin/Valsartan Stada tas tillsammans med ett glas vatten.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas.
- Samtidig användning av Amlodipin/Valsartan Stada och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödes hinder i vänster kammare (t ex hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

### **Graviditet**

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### **Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter**

Svår hypotoni sågs hos 0,4 % av patienterna med okomplicerad hypertoni som behandlades med amlodipin/valsartan i placebokontrollerade studier. Hos patienter med aktiverat renin-angiotensinsystem (t ex dehydrerade patienter och/eller patienter med natriumförlust som får höga doser diuretika), som får angiotensinreceptorblockerare, kan symtomatisk hypotoni uppträda. Korrigerings av detta tillstånd innan behandling med amlodipin/valsartan påbörjas eller noggrann medicinsk övervakning vid behandlingsstart rekommenderas.

Om hypotoni inträffar med amlodipin/valsartan skall patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta så snart blodtrycket stabiliserats.

### **Hyperkalemi**

Samtidig behandling med kaliumtillsätt, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller andra läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t ex heparin) skall ske med försiktighet och med frekvent kontroll av kaliumnivåerna.

### **Njurartärstenos**

Amlodipin/valsartan bör användas med försiktighet för att behandla hypertoni på patienter med ensidig eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

### **Njurtransplantation**

Det finns ännu ingen erfarenhet avseende säkerheten hos amlodipin/valsartan hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

### **Nedsatt leverfunktion**

Valsartan elimineras oftast oförändrat via gallan. Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Särskild försiktighet skall iaktas vid administrering av amlodipin/valsartan till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna.

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

### **Nedsatt njurfunktion**

Ingen dosjustering av amlodipin/valsartan är nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vid måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas kontroll av kaliumnivåer och kreatinin.

### **Primär hyperaldosteronism**

Patienter med primär hyperaldosteronism bör ej behandlas med angiotensin II-antagonisten valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem är påverkat av grundsjukdomen.

### **Angioödem**

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämband, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga, har rapporterats hos patienter behandlade med valsartan. Några av dessa patienter hade tidigare upplevt angioödem med andra läkemedel,



inklusive ACE-hämmare. Behandling med amlodipin/valsartan bör avbrytas omedelbart hos patienter som utvecklar angioödem och ska inte ges på nytt.

### **Hjärtsvikt/genomgången hjärtinfarkt**

Som en följd av hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter. Hos patienter med svår hjärtsvikt, vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorantagonister orsakat oliguri och/eller progressiv azotemi samt (sällsynt) akut njursvikt och/eller dödsfall. Liknande utfall har rapporterats med valsartan. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

I en placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med NYHA (New York Heart Association Classification) hjärtsvikt klass III och IV av icke-ischemisk etiologi rapporterades ökad förekomst av lungödem med amlodipin, trots att det inte var någon väsentlig skillnad i förekomsten av förvärrad hjärtsvikt, jämfört med placebo.

Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

### **Aorta- och mitralisstenos**

Som vid alla andra kärilvidgande medel skall särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av mitralisstenos eller betydande aortastenosen som inte är höggradig.

### **Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)**

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Amlodipin/valsartan har inte studerats på någon annan patientpopulation än hypertoni.

### **Hjälpämnen**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Vanliga interaktioner vid kombinationen**

Inga läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med amlodipin/valsartan och andra läkemedel.

### **Att beakta vid samtidig användning**

#### *Andra blodtryckssänkande medel*

Vanliga blodtryckssänkande medel (t.ex. alfablockerare, diuretika) och andra läkemedel, som kan orsaka hypotona biverkningar (t.ex. tricykliska antidepressiva och alfablockerare för behandling av benign prostatahyperplasi) kan öka den blodtryckssänkande effekten av kombinationen.

### **Interaktioner förknippade med amlodipin**

#### **Samtidig användning rekommenderas inte**

#### *Grapefrukt eller grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

### **Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning**

### *CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökning i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

### *CYP3A4-inducerare (antikonvulsiva, [t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin och Hypericum perforatum (Johannesört))*

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig mediciner, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

### *Simvastatin*

Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

### *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister såsom amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

### Att beakta vid samtidig användning

#### *Övrigt*

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

### **Interaktioner förknippade med valsartan**

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Litium*

Reversibla ökning av litiumkoncentrationerna i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister, inklusive valsartan. Därför rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna vid samtidig användning. Om ett diuretikum används också, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med amlodipin/valsartan.

##### *Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan öka kaliumnivåerna*

Om ett läkemedel som påverkar kaliumnivåerna skall förskrivas i kombination med valsartan är kontroll av kaliumnivåerna i plasma tillräddig.

#### Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

##### *Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID-medel*

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt som NSAID-medel kan den blodtryckssänkande effekten dämpas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAID-medel kan även leda till en ökad risk för förvärrad njurfunktion och ökade serumkaliumnivåer. Vid inledningen av sådan behandling rekommenderas därför kontroll av njurfunktionen, liksom adekvat hydrering av patienten.

##### *Hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir)*

Resultaten av en undersökning *in vitro* med human levervävnad indikerar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt

utflöde. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan.

#### *Dubbel blockad av RAAS med angiotensin II-antagonister, ACE-hämmare eller aliskiren*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### *Övrigt*

I monoterapi med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med följande substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin och glibenklamid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

#### *Amlodipin*

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

#### *Valsartan*

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).  
Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### **Amning**

#### *Valsartan*

Ingen information finns angående användning av valsartan under amning. Därför rekommenderas inte valsartan utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

#### *Amlodipin*

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen

eller avbryta/avstå från behandling med amlodipin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Inga kliniska studier på fertilitet har utförts med amlodipin/valsartan.

### *Valsartan*

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honråttor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

### *Amlodipin*

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som tar amlodipin/valsartan och framför fordon eller använder maskiner skall ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda emellanåt.

Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos amlodipin/valsartan har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier på 5 175 patienter, av vilka 2 613 fick valsartan i kombination med amlodipin. Följande biverkningar visade sig vara de vanligast förekommande eller mest betydande eller allvarliga: nasofaryngit, influensa, överkänslighet, huvudvärk, synkope, ortostatisk hypotoni, ödem, pittingödem, ansiktsödem, perifert ödem, trötthet, rodnad, asteni och blodvallning.

### Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna har angetts enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Vanliga	--	--
	Influensa	Vanliga	--	--
Blodet och lymfsystemet	Minskat hemoglobin och hematokrit	--	--	Ingen känd frekvens
	Leukopeni	--	Mycket sällsynta	--
	Neutropeni	--	--	Ingen känd frekvens
	Trombocytopeni, ibland med purpura	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Anorexi	Mindre vanliga	--	--

MedDRA Organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Metabolism och nutrition	Hyperkalcemi	Mindre vanliga	--	--
	Hyperglykemi	--	Mycket sällsynta	--
	Hyperlipidemi	Mindre vanliga	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanliga	--	--
	Hypokalemi	Vanliga	--	--
	Hyponatremi	Mindre vanliga	--	--
Psykiska störningar	Depression	--	Mindre vanliga	--
	Oro	Sällsynta	--	--
	Sömlöshet/ sömnstörningar	--	Mindre vanliga	--
	Humörförändringar	--	Mindre vanliga	--
	Förvirring	--	Sällsynta	--
Centrala och perifera nervsystemet	Onormal koordination	Mindre vanliga	--	--
	Yrsel	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Postural yrsel	Mindre vanliga	--	--
	Smakförändringar	--	Mindre vanliga	--
	Extrapiramidala syndrom	--	Ingen känd frekvens	--
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	--
	Hypertoni	--	Mycket sällsynta	--
	Parestesier	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Perifer neuropati, neuropati	--	Mycket sällsynta	--
	Somnolens	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Synkope	--	Mindre vanliga	--
	Tremor	--	Mindre vanliga	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanliga	--
Ögon	Synstörning	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Synnedstättning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
Öron och balansorgan	Tinnitus	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Vertigo	Mindre vanliga	--	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Synkope	Sällsynta	--	--
	Takykardi	Mindre vanliga	--	--
	Arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi, och förmaksflimmer)	--	Mycket sällsynta	--

MedDRA Organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/valsartan	Amlodipin	Valsartan
	Hjärtinfarkt	--	Mycket sällsynta	--
Blodkärl	Rodnad	--	Vanliga	--
	Hypotoni	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga	--	--
	Vaskulit	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Dyspné	--	Mindre vanliga	--
	Smärta i svalg	Mindre vanliga	--	--
	Rinit	--	Mindre vanliga	--
Magtarmkanalen	Magbesvär, övre buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Förändrade tarmvanor	--	Mindre vanliga	--
	Förstoppning	Mindre vanliga	--	--
	Diarré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Dyspepsi	--	Mindre vanliga	--
	Gastrit	--	Mycket sällsynta	--
	Gingivalhyperplasi	--	Mycket sällsynta	--
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Pankreatit	--	Mycket sällsynta	--
	Kräkning	--	Mindre vanliga	--
Lever och gallvägar	Onormalt leverfunktionstest, inkluderande förhöjt blodbilirubin	--	Mycket sällsynta *	Ingen känd frekvens
	Hepatit	--	Mycket sällsynta	--
	Intrahepatisk kolestas, gulsot	--	Mycket sällsynta	--
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	--	Mindre vanliga	--
	Angioneurotiskt ödem	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Bullös dermatit	--	--	Ingen känd frekvens
	Erythema	Mindre vanliga	--	--
	Erythema multiforme	--	Mycket sällsynta	--

MedDRA Organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/valsartan	Amlodipin	Valsartan
	Exantem	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Hyperhidros	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Fotosensitivitetsreaktion	--	Mindre vanliga	--
	Klåda	Sällsynta	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Purpura	--	Mindre vanliga	--
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Missfärgning av huden	--	Mindre vanliga	--
	Urtikaria och andra former av hudutslag	--	Mycket sällsynta	--
	Exfoliative dermatit	--	Mycket sällsynta	--
	Stevens-Johnsons syndrom	--	Mycket sällsynta	--
	Quincke-ödem	--	Mycket sällsynta	--
	Toxisk epidermal nekrolys	--	Ingen känd frekvens	--
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Svullna leder	Mindre vanliga	--	--
	Muskelkramp	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Myalgi	--	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Ankelsvullnad	--	Vanliga	--
	Tyngdkänsla	Sällsynta	--	--
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin	--	--	Ingen känd frekvens
	Urineringsstörningar	--	Mindre vanliga	--
	Nokturi	--	Mindre vanliga	--
	Pollakisuri	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Polyuri	Sällsynta	--	--
	Njursvikt och nedsatt njurfunktion	--	--	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens	--	Mindre vanliga	--
	Erekttil dysfunktion	Sällsynta	--	--
	Gynekomasti	--	Mindre vanliga	--
	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	--

MedDRA Organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Obehag, sjukdomskänsla	--	Mindre vanliga	--
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Ansiktsödem	Vanliga	--	--
	Rodnad, värmevallningar	Vanliga	--	--
	Icke kardiell bröstsmärta	--	Mindre vanliga	--
	Ödem	Vanliga	Vanliga	--
	Perifert ödem	Vanliga	--	--
	Smärta	--	Mindre vanliga	--
	Pittingödem	Vanliga	--	--
	Undersökningar	Förhöjt blodkalium	--	--
Viktökning		--	Mindre vanliga	--
Viktminskning		--	Mindre vanliga	--

\* oftast i samband med kolestas

#### Ytterligare information om kombinationen

Perifert ödem, en känd biverkan av amlodipin, förekom generellt med en lägre incidens hos de patienter som fick kombinationen amlodipin/valsartan än hos de som fick enbart amlodipin. I dubbelblinda, kontrollerade, kliniska studier, var incidensen för perifert ödem per dos enligt följande:

% av patienterna som upplevde perifert ödem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
<b>Amlodipin (mg)</b>	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Incidensen av perifert ödem i medeltal med en jämn avvägning för alla doser var 5,1 % för kombinationen amlodipin/valsartan.

#### Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna (amlodipin eller valsartan) kan vara tänkbara biverkningar med amlodipin/valsartan likaså, även om de inte observerats i någon klinisk studie eller från erfarenhet efter lansering.

#### Amlodipin

*Vanliga*

Sömnighet, yrsel, palpitationer, buksmärta, illamående, ankelsvullnad.

*Mindre vanliga*

Sömlöshet, humörsvängningar (inklusive ångest), depression, tremor, dysgeusi, synkope, hypoestesi, synstörningar (inklusive dubbelseende), tinnitus, hypotension, dyspné, rinit, kräkningar, dyspepsi, alopeci, purpura, missfärgning av huden, hyperhidros, pruritus, exantem, myalgi, muskelkramper, smärta, urineringsbesvär, ökad urineringsfrekvens, impotens, gynecomasti, bröstsmärta, sjukdomskänsla, viktökning, viktminskning.

*Sällsynta*

Förvirring.

*Mycket sällsynta*

Leukocytopeni, trombocytopeni, allergiska reaktioner, hyperglykemi, hypertoni, perifer neuropati, hjärtinfarkt, arytmier (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi)



och förmaksflimmer), vaskulit, pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi, hepatit, gulsot, förhöjda leverenzym\*, angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet.

\* oftast i samband med kolestas

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

#### Valsartan

*Ingen känd frekvens* Minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit, neutropeni, trombocytopeni, förhöjt serumkalium, förhöjda leverfunktionsvärden inkluderande ökning av serumbilirubin, njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin, angioödem, myalgi, vaskulit, överkänslighet inklusive serumsjuka.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

#### Symtom

Erfarenhet från överdosering med amlodipin/valsartan saknas. Det främsta symtomet på överdosering med valsartan kan vara uttalad hypotoni med yrsel. Överdoser med amlodipin kan leda till omfattande perifer kärlvidgning och, eventuellt, reflextakykardi. Markant och eventuellt förlängd systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24–48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

#### Behandling

Om intaget nyligen skett kan framkallande av kräkning eller ventrikelsköljning övervägas.

Administrering av aktivt kol till friska frivilliga omedelbart eller upp till två timmar efter intaget av amlodipin har visat sig minska absorptionen av amlodipin väsentligt. Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin/valsartan kräver aktiv kardiovaskulär support, inkluderande frekvent kontroll av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion. Kärksammandragande medel kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär kondition och blodtryck, förutsatt att detta inte är kontraindicerat. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Varken valsartan eller amlodipin torde kunna avlägsnas genom hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-antagonister, kombinationer; angiotensin II-antagonister och kalciumantagonister, ATC-kod: C09DB01

Amlodipin/valsartan kombinerar två blodtryckssänkande substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: Amlodipin tillhör kalciumantagonistklassen och valsartan angiotensin II-antagonistklassen av läkemedel. En kombination av dessa substanser har en extra blodtryckssänkande effekt och minskar blodtrycket i högre grad än behandling med endast en av komponenterna.

#### Amlodipin/Valsartan

Kombinationen av amlodipin och valsartan åstadkommer en dosrelaterad, ytterligare sänkning av blodtrycket tvärsöver det terapeutiska dosområdet. Den blodtryckssänkande effekten av en engångsdos av kombinationen kvarstår i 24 timmar.

#### *Placebokontrollerade studier*

Över 1 400 hypertoniker fick amlodipin/valsartan en gång dagligen i två placebokontrollerade studier. Vuxna med lätt till måttlig, okomplicerad, essentiell hypertoni (genomsnittligt diastoliskt blodtrycksvärde i sittande  $\geq 95$  och  $< 110$  mmHg) enrollerades. Patienter med hög kardiovaskulär risk – hjärtsvikt, typ I-diabetes och otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes och hjärtinfarkt eller stroke i anamnesen under det senaste året – exkluderades.

#### *Aktivt kontrollerade studier hos patienter som inte svarade på monoterapi*

I en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har man visat en normalisering av blodtrycket (dalvärde för diastoliskt blodtryck i sittande  $< 90$  mmHg i slutet av studien) hos patienter med otillräcklig kontroll av valsartan 160 mg hos 75 % av patienterna som fick amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg och 62 % av patienterna som fick amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, jämfört med 53 % av patienterna som stod kvar på valsartan 160 mg. Genom tillägget av amlodipin 10 mg och 5 mg fick man en ytterligare sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 6,0/4,8 mmHg respektive 3,9/2,9 mmHg, jämfört med patienter som stod kvar på endast valsartan 160 mg.

I en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har man visat en normalisering av blodtrycket (dalvärde för diastoliskt blodtryck i sittande  $< 90$  mmHg i slutet av studien) hos patienter med otillräcklig kontroll av amlodipin 10 mg hos 78 % av patienterna som fick amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, jämfört med 67 % av patienterna som stod kvar på amlodipin 10 mg. Genom tillägget av valsartan 160 mg fick man en ytterligare sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 2,9/2,1 mmHg, jämfört med patienter som stod kvar på endast amlodipin 10 mg.

Amlodipin/valsartan undersöktes också i en aktivt kontrollerad studie på 130 hypertoniker med ett genomsnittligt diastoliskt blodtryck i sittande  $\geq 110$  mmHg och  $< 120$  mmHg. I denna studie (blodtryckets utgångsvärde 171/113 mmHg) sjönk blodtrycket i sittande med 36/29 mmHg efter en dos av amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, upptitrerat till 10 mg/160 mg, jämfört med 32/28 mmHg efter en dos lisinopril/hydroklortiazid 10 mg/12,5 mg, upptitrerat till 20 mg/12,5 mg.

I två uppföljande långtidsstudier bibehölls effekten av amlodipin/valsartan i mer än ett år. Abrupt utsättning av amlodipin/valsartan har inte orsakat någon snabb höjning av blodtrycket.

Ålder, kön, ras eller kroppsmasseindex, BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) påverkade inte svaret på amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan har inte studerats på annan patientgrupp än hypertoniker. Valsartan har studerats på patienter med genomgången hjärtinfarkt och hjärtsvikt. Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad koronarartärsjukdom.

#### Amlodipin

Amlodipinkomponenten i amlodipin/valsartan hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskel är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på  $dp/dt$  eller på vänsterkammarens diastoliska sluttryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet på intakta djur och människa, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare på människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

#### *Användning hos patienter med hypertoni*

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5 - 10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10 - 40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärslsjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammarmhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90 - 1,07),  $p=0,65$ . Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25 - 1,52)  $p<0,001$ ). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89 - 1,02),  $p=0,20$ .

#### Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den verkar selektivt på receptorsubtypen  $AT_1$ , som ansvarar för de kända effekterna av angiotensin II. De ökade

plasmanivåerna av angiotensin II efter AT<sub>1</sub>-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade receptorsubtypen AT<sub>2</sub>, som tycks motväga effekten av AT<sub>1</sub>-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT<sub>1</sub>-receptorn och har mycket större (cirka 20 000 gånger) affinitet till AT<sub>1</sub>-receptorn än till AT<sub>2</sub>-receptorn.

Valsartan hämmar inte ACE, även kallat kininas II, som konverterar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Eftersom det inte är någon effekt på ACE och inte någon potentiering av bradykinin eller substans P, torde inte angiotensin II-antagonister orsaka hosta. I kliniska studier där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta väsentligt lägre ( $p < 0,05$ ) hos patienter som fick valsartan än hos dem som fick ACE-hämmare (2,6 % respektive 7,9 %). I en klinisk studie på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare uppträdde hosta hos 19,5 % av patienterna på valsartan och hos 19 % av patienterna på tiaziddiuretika, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ( $p < 0,05$ ). Valsartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler av betydelse för regleringen av kardiovaskulärsystemet.

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni reduceras blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter peroral administrering av en engångsdos ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar och maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 4-6 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår i 24 timmar efter administreringen. Vid upprepad administrering uppnås maximal blodtryckssänkande effekt oavsett dos generellt inom 2-4 veckor och effekten bibehålls vid långtidsbehandling. Abrupt utsättning av valsartan har inte orsakat rebound-hypertoni eller andra negativa kliniska effekter.

#### Övrigt: Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati (se avsnitt 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Linjäritet

Amlodipin och valsartan uppvisar linjär farmakokinetik.

### Amlodipin/Valsartan

Efter peroral administrering av amlodipin/valsartan uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan och amlodipin inom 3 respektive 6-8 timmar. Amlodipin/valsartans absorptionshastighet och omfattning motsvarar valsartans och amlodipins biotillgänglighet vid administrering i form av olika tabletter.

### Amlodipin

*Absorption:* Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

*Distribution:* Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

*Metabolism:* Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter.

*Eliminering:* Amlodipins elimination från plasma är bifasisk, med en terminal elimineringshalveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady-state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urin.

### Valsartan

*Absorption:* Efter peroral administrering av endast valsartan, uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan inom 2-4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. Intag av föda minskar exponeringen (uppmätt med AUC) för valsartan med cirka 40 % och den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) med cirka 50 %, även om plasmakoncentrationerna av valsartan cirka 8 timmar efter doseringen är likartade för de patientgrupper som intog föda och för dem som var fastande. Denna minskning av AUC-värdet leder emellertid inte till kliniskt väsentlig minskning av den terapeutiska effekten och valsartan kan därför ges både med och utan föda.

*Distribution:* Valsartans distributionsvolym vid steady-state efter intravenös administrering är cirka 17 liter, vilket tyder på att valsartan inte distribueras i vävnaderna i stor omfattning. Valsartan binds kraftigt till serumproteiner (94-97 %), huvudsakligen serumalbumin.

*Metabolism:* Valsartan omvandlas inte i så stor utsträckning, eftersom endast cirka 20 % av dosen återvinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma vid låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC-värde). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

*Eliminering:* Valsartan uppvisar multiexponentiell eliminationskinetik ( $t_{1/2\alpha} < 1$  timme och  $t_{1/2\beta}$  cirka 9 timmar). Valsartan elimineras främst i faeces (cirka 83 % av dosen) och urin (cirka 13 % av dosen), huvudsakligen i oförändrad form. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance cirka 2 l/timme och njurclearance 0,62 l/timme (cirka 30 % av totala clearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

### Speciella patientgrupper

#### *Pediatrisk population (yngre än 18 år)*

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos unga och äldre patienter. Hos äldre patienter tenderar amlodipins clearance att avta, vilket medför ökade värden för ytan under kurvan (AUC) och elimineringshalveringstiden. Systemiskt AUC i medeltal för valsartan är 70 % högre hos äldre än hos yngre. Därför krävs försiktighet vid dosökning.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion. Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30 % av totala plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har minskat clearance av amlodipin, med åtföljande ökning av AUC med 40-60 %. Hos patienter med lätt till måttlig, kronisk leversjukdom är exponeringen för valsartan (uppmätt med AUC-värdena) i genomsnitt dubbelt så stor som hos friska frivilliga (anpassat efter ålder, kön och vikt). Försiktighet skall iakttas hos patienter med leversjukdom (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### *Amlodipin/Valsartan*

Följande biverkningar med eventuell klinisk relevans har observerats i djurstudier:

Histopatologiska tecken på inflammation i glandulärmagen sågs hos hanråttor som exponerades för cirka 1,9 (valsartan) och 2,6 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Vid högre exponeringar sågs sår och frätskador i magslemhinnan hos både han och hondjur. Liknande förändringar sågs också i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 8,5 - 11,0 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan).

Ökad incidens och allvarlighetsgrad av renal tubulär basofili/hyalinisering, dilatation och cylindrar, liksom interstitiell lymfocytinflammation och arteriolar medial hypertrofi sågs vid exponering för 8-13 (valsartan) och 7-8 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Liknande förändringar sågs i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 8,5 11,0 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan).

I en utvecklingsstudie på embryofoster av råttor observerades ökade förekomster av dilaterade urinledare, missbildade bröstben och icke-förbenade tår på framtassarna vid exponering för cirka 12 (valsartan) och 10 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Dilaterade urinledare sågs också i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 12 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan). Det fanns endast ringa tecken på maternell toxicitet (måttlig minskning av kroppsvikten) i denna studie. Nivån för icke-observerad effekt avseende utvecklingseffekter sågs vid 3 (valsartan) och 4 (amlodipin) gånger högre exponering än den kliniska (baserat på AUC).

För de enskilda substanserna finns inga hållpunkter för mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

#### *Amlodipin*

##### Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

##### Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

##### Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta

dosen (för mus densamma som och för råtta två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

### *Valsartan*

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i blodet, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Jämförbara doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarligare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda värden för urea i blodet och kreatinin.

Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotension, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)  
Kolloidal vattenfri kiseloxid  
Krospovidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat

*5 mg/ 80 mg och 5 mg/ 160 mg*

#### Filmdragering:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Talk  
Makrogol  
Svart järnoxid (E172)

*10 mg/ 160 mg*

#### Filmdragering:

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Talk  
Makrogol

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister som består av transparent PVC/ PE/ PVdC-folie och aluminiumfolie.

5 mg/80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.  
5 mg/160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.  
10 mg/160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Endosblister som består av transparent PVC/ PE/ PVdC-folie och aluminiumfolie.  
5 mg/80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.  
5 mg/160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.  
10 mg/160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/ 80 mg: 33072  
5 mg/ 160 mg: 33073  
10 mg /160 mg: 33074

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3.6.2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 11.4.2021



## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.5.2022