

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg tai 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaatin muodossa) ja 80 mg tai 160 mg valsartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen 5 mg/80 mg:n tabletti sisältää 2,7 mg laktoosimonohydraattia, jokainen 5 mg/160 mg:n tabletti sisältää 5,4 mg laktoosimonohydraattia, ja jokainen 10 mg/160 mg:n tabletti sisältää 5,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Amlodipin/Valsartan ratiopharm 5 mg/80 mg -tabletti on pyöreä, tummankeltainen, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on noin 9 mm. Tablettiin on kaiverrettu merkinnät 5 ja 80, ja tabletissa on jakouurre näiden merkintöjen välissä.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Amlodipin/Valsartan ratiopharm 5 mg/160 mg -tabletti on soikea, noin 14,5 mm x 7,5 mm:n kokoinen, tummankeltainen, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti. Tablettiin on kaiverrettu merkinnät 5 ja 160, ja tabletissa on jakouurre näiden merkintöjen välissä.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Amlodipin/Valsartan ratiopharm 10 mg/160 mg -tabletti on soikea, noin 14,5 mm x 7,5 mm:n kokoinen, keltainen, kalvopäällysteinen ja viistoreunainen tabletti. Tablettiin on kaiverrettu merkinnät 10 ja 160, ja tabletissa on jakouurre näiden merkintöjen välissä.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun Amlodipin/Valsartan ratiopharm -annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

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

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -tabletit voi ottaa sekä ruokailun yhteydessä että ilman ruokaa.

Yksilöllisen annoksen titrausta erillisillä lääkeaineilla (ts. amlodipiinilla ja valsartaanilla) suositellaan ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmävalmisteen käyttöön. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteseen 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 ratiopharm -valmistetta, jossa on sama yhdistelmäannos.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinistä tutkimustietoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipin/Valsartan ratiopharm on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmistetta annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta 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 amlodipiini- tai Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmisteseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

Iäkkäät henkilöt (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta. Kun amlodipiinihoitoon sopivien iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoitoa ollaan vaihtamassa amlodipiini- tai Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmisteseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

Pediatriset potilaat

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -tabletit suositellaan otettavan 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 ratiopharm -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 l/min/1,73 m²) (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 toivoo tulevansa raskaaksi, hänelle on vaihdettava jokin muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on heti lopetettava ja muu lääkitys aloitettava tarpeen mukaan (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 amlodipiiniä 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 Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmisteen antoa, tai tarkkaa seuranta hoidon alkuvaiheessa.

Jos Amlodipin/Valsartan ratiopharm -hoidon aikana ilmenee hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon tavanomaista fysiologista keittosuolaliuosta. 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 on noudatettava varovaisuutta, ja potilaiden kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -lääkettä on käytettävä 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 amlodipiiniä ja valsartaania sisältävän 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 on noudatettava, kun Amlodipin/Valsartan ratiopharm -lääkettä 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

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR > 30 ml/min/1,73 m²) 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 reniini- angiotensiinijärjestelmäänsä.

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. Amlodipin/Valsartan ratiopharm -lääkkeen käyttö on välittömästi lopetettava potilailla, joille kehittyy angioedeema, eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

Sydämen vajaatoiminta/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastavia 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 III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoedeemasta, 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, sillä nämä saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityiseen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistennoosi tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen aortan ahtauma.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

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 kaksoissalpausta ACE:n

estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoissalpausta pidetään täysin välttämättömänä, se on toteutettava erikoislääkärin valvonnassa, ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä sekä verenpainetta on seurattava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilailla, joilla on diabeettinen nefropatia.

Amlodipiinin ja valsartaanin kiinteää yhdistelmää ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla.

Laktoosi

Amlodipin/Valsartan ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmään liittyvät yleiset yhteisvaikutukset

Amlodipiiniä ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Huomioitava samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Yleisesti käytetyt verenpainelääkkeet (esim. alfasalpaajat, diureetit) ja muut lääkkeet, jotka haittavaikutuksenaan voivat aiheuttaa verenpaineen alenemista (esim. trisykliset masennuslääkkeet, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon käytetyt alfasalpaajat) voivat lisätä tämän yhdistelmävalmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Greippi tai greippimehu

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

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

CYP3A4:n estäjät

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

Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.

Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. Hypotension riski saattaa kasvaa, jos potilas saa klaritromysiiniä yhdessä amlodipiinin kanssa. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan, kun amlodipiinia annetaan yhdessä klaritromysiinin kanssa.

CYP3A4:n indusoijat (antikonvulsantit [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

Toistuvien 10 mg:n amlodipiiniannosten yhteiskäyttö 80 mg:n simvastatiiniannosten kanssa johti 77 % suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Simvastatiinin päivittäisannosta suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

Dantroleeni (infuusiona)

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

Huomioitavat seikat 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 litiumia samanaikaisesti angiotensiinikonvertaasin estäjien tai angiotensiini II:n reseptorin salpaajien (mukaan lukien valsartaanin) kanssa. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on siksi suositeltavaa litiumin samanaikaisessa annostelussa. Mikäli käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa entisestään käytettäessä Amlodipin/Valsartan ratiopharm-valmistetta.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumpitoisuutta veressä

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

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipuläkkeet (NSAID-läkkeet) mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät, asetyyლისალიჰაპო (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset, steroideihin kuulumattomat tulehduskipuläkkeet

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan yhtä aikaa steroideihin kuulumattomien tulehduskipuläkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava vaikutus voi heiketä. Lisäksi angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipuläkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen riskiä 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 viittavat siihen, että valsartaani olisi maksan sisäänottokuljettajaproteiini OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiini MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa systeemistä altistusta valsartaanille.

RAA-järjestelmän kaksoissalpaus ATR:n salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä
Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) 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 verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (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 sikiön epämuodostumisen riskistä altistuessa ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eivät ole yksiselitteisiä: 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 toivoo tulevansa raskaaksi, hänelle on vaihdettava jokin muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti ja muu lääkitys aloitettava tarvittaessa.

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 vajaatoiminta, hypotensio ja hyperkalemia) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja 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

Tietoa Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole, joten Amlodipin/Valsartan ratiopharmin käyttöä ei suositella. Sen sijaan suositellaan käytettävän vaihtoehtoista lääkitystä, jolla on paremmin vahvistettu turvallisuusprofiili imetyksen aikaisessa käytössä, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai enneaikaisesti syntynyt lapsi.

Amlodipiini

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvarttiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Hedelmällisyys

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmisteella ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla aina 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m²) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoisen potilaan 320 mg/vrk:n suun kautta otettuun annokseen).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpajilla 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 koneiden käyttökykyyn

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -lääkitystä käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä huomioitava, että tämä lääkevalmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amlodipiinin ja valsartaanin kiinteän yhdistelmän turvallisuutta on selvitetty viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 5 175 potilaalla, joista 2 613 sai valsartaanin ja amlodipiinin yhdistelmähoitoa. Näissä tutkimuksissa yleisimmin ilmaantuneet haittavaikutukset tai kaikista merkittävimmät tai vakavimmat haittavaikutukset olivat nasofaryngiitti, influenssa, yliherkkyys, päänsärky, pyörtyminen, ortostaattinen hypotensio, turvotus, kuoppaturvotus (pitting-edeema), perifeerinen edeema, uupumus, punoitus, voimattomuus ja kuumat aallot.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: 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 arviointiin).

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiinin ja valsartaanin kiinteä yhdistelmä	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
Aineenvaihdunta 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	--	--
	Makuhäiriö	--	Melko harvinainen	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--
	Ekstrapyramidaalinen häiriö	--	Tuntematon	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--
	Paraestesiät	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	--
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	Yleinen	--

		harvinainen		
	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	--
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon
	Eryteema	Melko harvinainen	--	--
	<i>Erythema multiforme</i>	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksanteema	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Liikahikoilu	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Valoyliherkkyysoireyhtymät	--	Melko harvinainen	--
	Kutina	Harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Purppura	--	Melko harvinainen	--
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--
	Eksfoliativinen 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 virtsatiet	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Virtsaamishäiriöt	--	Melko harvinainen	--
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--
	Tiheävirtsaus	Harvinainen	Melko harvinainen	--
	Runsasvirtsaus	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, kuumat aallot	Yleinen	--	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	--	Melko harvinainen	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--
	Perifeerinen turvotus	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--
	Kuoppautuva turvotus	Yleinen	--	--
Tutkimukset	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Painon nousu	--	Melko harvinainen	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--

* Viittaa useimmiten kolestaasiin.

Lisätietoja yhdistelmästä

Amlodipiinin tunnettua haittavaikutusta, perifeeristä turvotusta, havaittiin yleensä harvemmin potilailla, jotka saivat amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää kuin niillä potilailla, jotka saivat ainoastaan amlodipiinia. Kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa perifeerisen edeeman ilmaantuvuus eri annoksilla on kuvattu seuraavassa taulukossa:

Prosenttia potilaista, joilla todettiin perifeerinen edeema		Valsartaani (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipiini (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

NA = not applicable, ei oleellinen.

Perifeerisen turvotuksen keskimääräinen ilmaantuvuus painotettuna tasaisesti kaikkien annosten kesken oli amlodipiini/valsartaaniyhdistelmällä 5,1 %.

Lisätietoa yhdistelmän lääkeaineista

Aiemmin yhdistelmän jommallakummalla lääkeaineella (amlodipiinilla tai valsartaanilla) raportoidut haittavaikutukset voivat mahdollisesti esiintyä myös Amlodipin/Valsartan ratiopharm -lääkkeen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisissä kokeissa tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Amlodipiini

Yleiset: Uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytys, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus.

Melko harvinaiset: Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), masennus, vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia), tinnitus, hypotensio, hengenahdistus, nuha, oksentelu, dyspesia, alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, eksanteema, lihaskipu, lihaskrampit, kipu, virtsaamishäiriöt, tihentynyt virtsaamistarve, impotenssi, gynekomastia, rintakipu, väsymys, painonnousu, painonlasku.

Harvinaiset: Sekavuus.

Hyvin harvinaiset Leukopenia, trombosytopenia, 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, ekfoliatiiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys.

* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeustapauksissa on myös raportoitu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Valsartaani

Yleisyys tuntematon: Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, neutropenia, trombosytopenia, seerumin kaliumarvojen nousu, maksa-arvojen kohoaminen mukaan lukien seerumin bilirubiini, munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikkeneminen, seerumin kreatiniinin nousu, angioedeema, 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

Amlodipiiniä ja valsartaania sisältävän 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 kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. Lääkehiilen anto terveille vapaaehtoisille koehenkilöille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin otosta on osoitettu merkitsevästi hidastaneen amlodipiinin imeytymistä. Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiiovaskulaarista tukihoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen ylös nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän 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 kalsiumkanavien salpausvaikutuksia.

Valsartaani ja amlodipiini eivät todennäköisesti poistu hemodialyysillä.

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

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -tableteissa 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.

Lumelääkekontrolloidut kliiniset tutkimukset

Yli 1 400 verenpainepotilasta on saanut amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää kerran vuorokaudessa kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui aikuisia, joilla oli lievä tai kohtalainen, komplisoitumaton essentiaalinen verenpainetauti (keskimääräinen diastolinen verenpaine

istuen ≥ 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
Satunnaistetussa, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa, rinnakkaisryhmin toteutetussa monikeskuskaksoissokkotutkimuksessa 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 53 % :iin potilaista, joiden verenpainetta ei perusjaksolla saatu hallintaan pelkällä valsartaanilla, mutta jotka jatkoivat valsartaanimonoterapiaa 160 mg:n annoksin. 10 mg ja 5 mg amlodipiiniannosten lisääminen hoitoon laski systolista/diastolista verenpainetta 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg enemmän kuin pelkkä valsartaani 160 mg:n annostuksella.

Satunnaistetussa, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa, rinnakkaisryhmin toteutetussa monikansallisessa kaksoissokkotutkimuksessa verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen < 90 mmHg) 78 % :lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg verrattuna 67 % :iin potilaista, joiden verenpainetta ei perusjaksolla saatu hallintaan pelkällä amlodipiinilla, mutta jotka jatkoivat amlodipiinimonoterapiaa 10 mg:n annoksin. 160 mg valsartaaniannoksen lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 2,9/2,1 mmHg enemmän kuin pelkkä amlodipiini 10 mg:n annostuksella.

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää on tutkittu myös vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa tutkimuksessa 130 hypertensiivisellä potilalla, joiden keskimääräinen diastolinen verenpaine istuessa mitattuna oli ≥ 110 ja < 120 mmHg. Tässä tutkimuksessa (lähtötason verenpaine 171/113 mmHg) amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmäannos 5 mg/160 mg titrattuna annokseen 10 mg/160 mg laski verenpainetta istuma-asennossa 36/29 mmHg, kun lisinopriili/hydroklooritiatsidiannos 10 mg/12,5 mg titrattuna annokseen 20 mg/12,5 mg puolestaan laski verenpainetta 32/28 mmHg.

Kahdessa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmän teho säilyi yli vuoden ajan. Tällaisen yhdistelmähoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Ikä, sukupuoli, rotu tai painoindeksi (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) eivät ole vaikuttaneet amlodipiini- ja valsartaaniyhdistelmällä aikaansaatuun vasteeseen.

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmää 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

Amlodipin/Valsartan ratiopharm -lääkkeen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen vaikutus perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan 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.

Lääkeaineen pitoisuudet plasmassa korreloivat sen vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulusten suodatusnopeutta 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 loppudiatoliseen paineeseen tai volyymiin.

Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeeseen 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 mg/dl tai < 0,906 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 merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisten hoitojen 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 klooritalidonipohjaisten hoitojen 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_1 -reseptorit, joiden kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset. Valsartaanin aiheuttamasta AT_1 -reseptoreiden salpauksesta johtuva plasman angiotensiini II -pitoisuuksien suureneminen saattaa stimuloida salpaamattomia AT_2 -reseptoreita, mikä näyttää toimivan AT_1 -reseptoreiden välittämän vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaani ei ole AT_1 -reseptorin osittainen agonisti, ja valsartaanilla on paljon suurempi (noin 20 000-kertainen) affiniteetti AT_1 -reseptoreihin kuin AT_2 -reseptoreihin.

Valsartaani ei estä ACE:tä eli kininaasi II:ta, joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Koska angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät vaikuta ACE:hen eivätkä vahvista

bradykiniiniä tai substanssi-P:tä, ne eivät todennäköisesti aiheuta yskää. Kliinisissä tutkimuksissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, ja kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkitsevästi ($p < 0,05$) vähäisempi 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 hormoni reseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisen säätelyn kannalta.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta syketasoon.

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 pitkäaikaishoidossa. Valsartaanin käytön äkillinen lopettaminen ei ole aiheuttanut rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

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, ja heillä 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. Kardiovaskulaarikuolemat 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 Amlodipin/Valsartan ratiopharm -annoksen jälkeen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 3 (valsartaani) ja 6 - 8 (amlodipiini) tunnin kuluessa. Imeytymisnopeus ja imeytymisen aste

on Amlodipin/Valsartan ratiopharm -valmistetta käytettäessä samanlainen kuin jos amlodipiini ja valsartaani annosteltaisiin erillisinä tabletteina.

Amlodipiini

Imeytyminen: Suun kautta otettujen terapeuttisten 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 inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio: Amlodipiini eliminoituu 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 % metaboliiteina.

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 metaboliiteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

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

Erityispopulaatioryhmät

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 pitoisuus-aikakäyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeemisen AUC:n 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, jonka munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin annosta 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 rauhas kudoksen histopatologiaa 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 alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksessa havaittiin virtsanjohtimien laajentumista, rintalastan epämuodostumia ja luutumattomia etukäpälän varpaanjäseniä, kun altistus oli noin 12-kertainen (valsartaani) ja 10-kertainen (amlodipiini) 160 mg:n valsartaanihoitoannoksiin ja 10 mg:n amlodipiinihoitoannoksiin nähden. Laajentuneita virtsanjohtimia 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). Kehitysvaikutuksia ei ollut havaittavissa hoitoaltistukseen nähden kolminkertaisia (valsartaani) ja nelinkertaisia (amlodipiini) altistuksia käytettäessä (perusteena AUC).

Yksittäisten lääkeaineiden ei ole havaittu aiheuttavan mutageenisuutta, klastogeenisuutta eikä karsinogeenisuutta.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

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

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokauden ja naaraat 14 vuorokauden ajan ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositellun 10 mg:n enimmäisannoksen; ihon pinta-alan perusteella [mg/m²] laskettuna). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisille tarkoitettuun annokseen (elimistön pinta-alan [mg/m²] mukaan laskettuna), todettiin follikkeliä stimuloivan hormonin

ja testosteronin pitoisuuksien pienentyneen plasmassa samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksin, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, ei todettu minkäänlaisia karsinogeenisuuteen viittaavia merkkejä. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin, ja rotilla kaksinkertainen* suurimpaan suositeltuun 10 mg:n hoitoannokseen nähden; ihon pinta-alan perusteella laskien [mg/m^2]) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu 50 kg painavaan potilaaseen

Valsartaani

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

Rotilla emoille toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotille annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa suuremmat kuin ihmiskäyttöön tarkoitetut enimmäisannokset (laskelmissa oletettiin ihmisannoksen olevan 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan painon olevan 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200 - 600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienemiseen ja munuaisten hemodynaamikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyyppipitoisuus, urosten munuaistubulusten hyperplasia ja basofilia). Nämä rotille annetut annokset (200 - 600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa suuremmat kuin ihmiskäyttöön tarkoitetut enimmäisannokset (laskelmissa oletettiin ihmisannoksen olevan 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan painon olevan 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 jukstaglomerulaarisolujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä tiedot munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofiasta ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettien ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen,
esigelatinoitu maissitärkkelys,
krospovidoni,
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A),

kalsiumvetyfosfaatti, vedetön,
piidioksidi, kolloidinen, vedetön,
magnesiumstearaatti.

Tablettien päällyste:

Laktoosimonohydraatti,
hypromelloosi 15cP,
keltainen rautaoksidi (E 172),
titaanidioksidi (E 171),
makrogoli 4000.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/ACLAR/PVC//Al -läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ja 100 tablettia läpipainopakkauksissa ja 14 x 1, 28x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 sekä 100 x1 tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg/80 mg: 33092
5 mg/160 mg: 33093
10 mg/160 mg: 33094

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.1.2018