

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 Amlodipin/Valsartan Stada 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 verenpaineipotilaiden (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 verenpaineipotilaiden (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 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 aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikakin 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 eliminoiduu 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 ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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

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. 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 III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödemasta, 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 mitraaliläppästen noosi

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

Reniini-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 estäjä ja ATR:n salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmään liittyvät yleiset yhteisvaikutukset

Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen 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 (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen 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 (antikonvulsantit [esim. karbamatsipiini, 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 kammiovärinäitä 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 litiumia 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, hydroklooriatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime t y s

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 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

Valsartaani

Tietoa valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole, siksi valsartaanin käyttöä ei suositella. Sen sijaan suositellaan käytettäväksi vaihtoehtoisia lääkityksiä, 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^2) 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 koneiden käyttökykyyn

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 koneiden käyttökykyyn. 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), perifeerinen ödeema, uupumus, punoitus, 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 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 ravitsemus	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/unhäiriöt	--	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	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	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	Epämellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--
	Ummetus	Melko harvinainen	--	--
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	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 kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon
	Eryteema	Melko harvinainen	--	--
	Eryteema multiforme	--	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	--
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	--	Hyvin harvinainen	--
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	--	Hyvin harvinainen	--
Quincken edeema	--	Hyvin	--	

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
			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 kreatiinipitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon
	Virtsamishäiriöt	--	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	--	--	Tuntematon

MedDRAn mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Amlodipiini/valsartaani	Amlodipiini	Valsartaani
	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	
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

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, makuaistin 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, 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, kohonnut maksaentsyymi-arvot*, 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, trombosytopenia, 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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.

Hoito

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihillen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä. Amlodipiini/valsartaani -yhdistelmävalmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiiovaskulaarista tukihoidoa 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 hemodialyysissä.

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 lääkeyhdistelmään. 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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) eivät vaikuttaneet amlodipiini/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 terapeuttiset 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 terapeuttisia 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 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 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 merkittävästi 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 merkittävää 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_1 -reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset. Valsartaanin aiheuttamasta AT_1 -reseptorin salpauksesta johtuva plasman angiotensiini II -pitoisuuksien suureneminen saattaa stimuloida salpaamatonta AT_2 -reseptoria, mikä näyttää toimivan AT_1 -reseptorin välittämän vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaani ei ole AT_1 -reseptorin osittainen agonisti, ja valsartaanilla on paljon suurempi (noin 20 000-kertainen) affiniteetti AT_1 -reseptoriin kuin AT_2 -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 salpajiin, 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 -yhdistelmävalmisteeseen

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 inaktiivisiksi 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 % 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 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 etukäpäälän 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). Kehitysvaikutuksia 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 eloonjäännin 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/m²] 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 spermatisien 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^2] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutagenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

* perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

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

Rotalla emolle 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 rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliniisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyypipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -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 ureatyppi- 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 terapeuttisia 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 pakkauskoot

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. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/ 80 mg: 33072

5 mg/ 160 mg:33073

10 mg /160 mg: 33074

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.6.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.10.2018