

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 80 mg valsartan.

5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Amlodipin/Valsartan Krka 5 mg/80 mg filmdragerade tabletter

Brungula, runda, svagt bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter och möjliga mörka fläckar (tablett diameter: 8 mm, tjocklek 3,0 – 4,3 mm).

Amlodipin/Valsartan Krka 5 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Brungula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med möjliga mörka fläckar (tablett dimension: 13 mm x 8 mm, tjocklek: 3,8 mm – 5,4 mm).

Amlodipin/Valsartan Krka 10 mg/160 mg filmdragerade tabletter

Svagt brungula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter (tablett dimensioner: 13 mm x 8 mm, tjocklek: 3,8 mm – 5,4 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

Amlodipin/Valsartan Krka kan intas oberoende av måltid.

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

Av bekvämlighetsskäl kan patienter som får valsartan och amlodipin från separata tabletter/kapslar byta till Amlodipin/Valsartan Krka, som innehåller samma komponenter.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Försiktighet skall iakttas då Amlodipin/Valsartan Krka ges till patienter med nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna (se avsnitt 4.4). Den rekommenderade maximala dosen för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas är 80 mg valsartan. Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. När man växlar lämpliga hypertonipatienter (se avsnitt 4.1) med nedsatt leverfunktion till amlodipin eller Amlodipin/Valsartan Krka, ska den lägsta tillgängliga dosen av amlodipin i monoterapi respektive amlodipin i fasta kombinationen användas.

Äldre (≥ 65 år)

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Amlodipin/Valsartan Krka för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas.

- Samtidig användning av Amlodipin/Valsartan Krka och läkemedel som innehåller aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Graviditet

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

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

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

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

Hyperkalemi

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

Njurartärstenos

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

Njurtransplantation

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

Nedsatt leverfunktion

Valsartan elimineras oftast oförändrat via gallan. Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts.

Särskild försiktighet skall iakttas vid administrering av amlodipin/valsartan till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna.

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas är den rekommenderade maximala dosen 80 mg valsartan.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av amlodipin/valsartan är nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Vid måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas kontroll av kaliumnivåer och kreatinin.

Primär hyperaldosteronism

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

Angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga, har rapporterats hos patienter behandlade med valsartan. Några av dessa patienter hade tidigare upplevt angioödem med andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare. Behandling med amlodipin/valsartan bör avbrytas omedelbart hos patienter som utvecklar angioödem och ska inte ges på nytt.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive valsartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärter, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med amlodipin/valsartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hjärtsvikt/genomgången hjärtinfarkt

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

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

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

Aorta- och mitralisstenos

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vanliga interaktioner vid kombinationen

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

Att ta hänsyn till vid samtidig användning

Andra blodtryckssänkande medel

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

Interaktioner förknippade med amlodipin

Samtidig användning rekommenderas inte

Grapefrukt eller grapefruktjuice

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

Försiktighet krävs vid samtidig användning

CYP3A4-hämmare

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

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

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

Simvastatin

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

Dantrolen (infusion)

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

Takrolimus

Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

Klaritromycin

Klaritromycin är en hämmare av CYP3A4. Det föreligger en ökad risk för hypotoni hos patienter som behandlas med klaritromycin och amlodipin samtidigt. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas då amlodipin administreras samtidigt med klaritromycin.

Att ta hänsyn till vid samtidig användning

Övrigt

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

Interaktioner förknippade med valsartan

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

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

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

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

Försiktighet krävs vid samtidig användning

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

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt som NSAID-medel kan den blodtryckssänkande effekten dämpas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAID-medel kan även leda till en

ökad risk för försämrad njurfunktion och ökade serumkaliumnivåer. Vid inledningen av sådan behandling rekommenderas därför kontroll av njurfunktionen, liksom adekvat hydrering av patienten.

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

Resultaten av en undersökning *in vitro* med human levervävnad indikerar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan.

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

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

Övrigt

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Amlodipin

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts. Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

Valsartan

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

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

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

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

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

Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölken hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Därför rekommenderas inte amlodipin/valsartan utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

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

Valsartan

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honrättor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m² (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

Amlodipin

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningar i tabellform

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

MedDRA organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Vanliga	-	-
	Influensa	Vanliga	-	-

MedDRA organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Blodet och lymfsystemet	Minskat hemoglobin och hematokrit	-	-	Ingen känd frekvens
	Leukopeni	-	Mycket sällsynta	-
	Neutropeni	-	-	Ingen känd frekvens
	Trombocytopeni, ibland med purpura	-	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Anorexi	Mindre vanliga	-	-
	Hyperkalcemi	Mindre vanliga	-	-
	Hyperglykemi	-	Mycket sällsynta	-
	Hyperlipidemi	Mindre vanliga	-	-
	Hyperurikemi	Mindre vanliga	-	-
	Hypokalemi	Vanliga	-	-
	Hyponatremi	Mindre vanliga	-	-
Psykiska störningar	Depression	-	Mindre vanliga	-
	Oro	Sällsynta	-	-
	Sömnlöshet/ sömnstörningar	-	Mindre vanliga	-
	Humörförändringar	-	Mindre vanliga	-
	Förvirring	-	Sällsynta	-
Centrala och perifera nervsystemet	Onormal koordination	Mindre vanliga	-	-
	Yrsel	Mindre vanliga	Vanliga	-
	Postural yrsel	Mindre vanliga	-	-
	Smakförändringar	-	Mindre vanliga	-
	Extrapyramidala syndrom	-	Ingen känd frekvens	-
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	-
	Hypertoni	-	Mycket sällsynta	-
	Parestesi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	-
	Perifer neuropati, neuropati	-	Mycket sällsynta	-
	Somnolens	Mindre vanliga	Vanliga	-
	Synkope	-	Mindre vanliga	-
	Tremor	-	Mindre vanliga	-
	Hypoestesi	-	Mindre vanliga	-
Ögon	Synstörning	Sällsynta	Mindre vanliga	-
	Synnedstättning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	-
Öron och balansorgan	Tinnitus	Sällsynta	Mindre vanliga	-
	Vertigo	Mindre vanliga	-	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga	Vanliga	-
	Synkope	Sällsynta	-	-
	Takykardi	Mindre vanliga	-	-
	Arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi, och förmaksflimmer)	-	Mycket sällsynta	-

MedDRA organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
	Hjärtinfarkt	-	Mycket sällsynta	-
Blodkär	Rodnad	-	Vanliga	-
	Hypotoni	Sällsynta	Mindre vanliga	-
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga	-	-
	Vaskulit	-	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Dyspné	-	Mindre vanliga	-
	Smärta i svalg	Mindre vanliga	-	-
	Rinit	-	Mindre vanliga	-
Magtarm- kanalen	Magbesvär, övre buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Förändrade tarmvanor	-	Mindre vanliga	-
	Förstoppning	Mindre vanliga	-	-
	Diarré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	-
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	-
	Dyspepsi	-	Mindre vanliga	-
	Gastrit	-	Mycket sällsynta	-
	Gingivalhyperplasi	-	Mycket sällsynta	-
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	-
	Pankreatit	-	Mycket sällsynta	-
	Kräkning	-	Mindre vanliga	-
	Intestinalt angioödem	-	-	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Onormalt leverfunktionstest, inkluderande förhöjt blodbilirubin	-	Mycket sällsynta*	Ingen känd frekvens
	Hepatit	-	Mycket sällsynta	-
	Intrahepatisk kolestas, gulsot	-	Mycket sällsynta	-
Hud och subkutan vävnad	Alope	-	Mindre vanliga	-
	Angioödem	-	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Bullös dermatit	-	-	Ingen känd frekvens
	Erythema	Mindre vanliga	-	-
	Erythema multiforme	-	Mycket sällsynta	-
	Exantem	Sällsynta	Mindre vanliga	-
	Hyperhidros	Sällsynta	Mindre vanliga	-
	Fotosensitivitets- reaktion	-	Mindre vanliga	-
	Klåda	Sällsynta	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Purpura	-	Mindre vanliga	-

MedDRA organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Missfärgning av huden	-	Mindre vanliga	-
	Urtikaria och andra former av hudutslag	-	Mycket sällsynta	-
	Exfoliativ dermatit	-	Mycket sällsynta	-
	Stevens-Johnsons syndrom	-	Mycket sällsynta	-
	Quincke-ödem	-	Mycket sällsynta	-
	Toxisk epidermal nekrolys	-	Ingen känd frekvens	-
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	-
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	-
	Svullna leder	Mindre vanliga	-	-
	Muskelkramp	Sällsynta	Mindre vanliga	-
	Myalgi	-	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Ankelsvullnad	-	Vanliga	-
	Tyngdkänsla	Sällsynta	-	-
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin	-	-	Ingen känd frekvens
	Urineringsstörningar	-	Mindre vanliga	-
	Nokturi	-	Mindre vanliga	-
	Pollakisuri	Sällsynta	Mindre vanliga	-
	Polyuri	Sällsynta	-	-
	Njursvikt och nedsatt njurfunktion	-	-	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens	-	Mindre vanliga	-
	Erektile dysfunktion	Sällsynta	-	-
	Gynekomasti	-	Mindre vanliga	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	-
	Obehag, sjukdomskänsla	-	Mindre vanliga	-
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Ansiktsödem	Vanliga	-	-
	Rodnad, värmevallningar	Vanliga	-	-
	Icke kardiell bröstsmärta	-	Mindre vanliga	-
	Ödem	Vanliga	Vanliga	-
	Perifert ödem	Vanliga	-	-
	Smärta	-	Mindre vanliga	-
	Pittingödem	Vanliga	-	-
Undersökningar	Förhöjt blodkalium	-	-	Ingen känd frekvens
	Viktökning	-	Mindre vanliga	-
	Viktminskning	-	Mindre vanliga	-

* Oftast i samband med kolestas

Ytterligare information om kombinationen

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

% av patienterna som upplevde perifert ödem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

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

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

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

<u>Amlodipin</u>	
<i>Vanliga</i>	Sömnighet, yrsel, palpitationer, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad.
<i>Mindre vanliga</i>	Sömnlöshet, humörsvägningar (inklusive ångest), depression, tremor, dysgeusi, synkope, hypoestesi, synstörningar (inklusive dubbelseende), tinnitus, hypotoni, dyspné, rinit, kräkningar, dyspepsi, alopeci, purpura, missfärgning av huden, hyperhidros, pruritus, exantem, myalgi, muskelkramper, smärta, urineringsbesvär, ökad urineringsfrekvens, impotens, gynekomasti, bröstsmärta, sjukdomskänsla, viktökning, viktnedgång.
<i>Sällsynta</i>	Förvirring
<i>Mycket sällsynta</i>	Leukocytopeni, trombocytopeni, allergiska reaktioner, hyperglykemi, hypertoni, perifer neuropati, hjärtinfarkt, arytmier (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer), vaskulit, pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi, hepatit, gulsot, förhöjda leverenzym*, angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Extrapyramidal störning
* oftast i samband med kolestas	
<u>Valsartan</u>	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit, neutropeni, trombocytopeni, förhöjt serumkalium, förhöjda leverfunktionsvärden inkluderande ökning av serumbilirubin, njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin, angioödem, myalgi, vaskulit, överkänslighet inklusive serumsjuka.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

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

Behandling

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

Varken valsartan eller amlodipin torde kunna avlägsnas genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Amlodipin/valsartan

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

Placebokontrollerade studier

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

Aktivt kontrollerade studier hos patienter som inte svarade på monoterapi

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

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

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

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

Ålder, kön, ras eller kroppsmasseindex, BMI (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) påverkade inte svaret på amlodipin/valsartan.

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

Amlodipin

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

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

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

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

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

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

Användning hos patienter med hypertoni

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

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

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

Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den verkar selektivt på receptorsubtypen AT_1 , som ansvarar för de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av angiotensin II efter AT_1 -receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade receptorsubtypen AT_2 , som tycks motväga effekten av AT_1 -receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT_1 -receptorn och har mycket större (cirka 20 000 gånger) affinitet till AT_1 -receptorn än till AT_2 -receptorn.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Linjäritet

Amlodipin och valsartan uppvisar linjär farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan

Efter peroral administrering av amlodipin/valsartan uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan och amlodipin inom 3 respektive 6-8 timmar. Absorptionshastighet och absorptionsomfattning av amlodipin/valsartan motsvarar valsartans och amlodipins biotillgänglighet vid administrering i form av individuella tabletter.

Amlodipin

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

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

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

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

Valsartan

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

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

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

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

Speciella patientgrupper

Pediatrisk population (yngre än 18 år)

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

Äldre (65 år eller äldre)

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Amlodipin/valsartan

Följande biverkningar med eventuell klinisk relevans har observerats i djurstudier:

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

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

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

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

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

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

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, även en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser kunde ses.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus, densamma som, och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Valsartan

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200 till 600 mg/kg kroppsvikt) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i blodet, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanrättor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Jämförbara doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarigare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati vilket inkluderade förhöjda värden av urea och kreatinin.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärnan:

Mikrokristallin cellulosa
Mannitol
Magnesiumstearat
Kroskaramellosnatrium
Povidon K25
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat

Filmdragering:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Makrogol 3000
Talk
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 mg/80 mg tabletter: Blister (OPA/Alu/PVC-Alu folie): 14, 28, 30, 56, 90, 98 och 100 tabletter i en kartong.

5 mg/160 mg och 10 mg/160 mg tabletter: Blister (OPA/Alu/PVC-Alu folie): 28, 30, 56, 90, 98 och 100 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/80 mg: 58338
5 mg/160 mg: 58339
10 mg/160 mg: 58340

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-02-26
Datum för det förnyade godkännandet: 2020-12-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-19

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se