

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg  
Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg  
Amlodipín/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 80 mg valsartanu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 160 mg valsartanu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 160 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

#### **Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg**

Tmavožltá okrúhla filmom obalená tableta so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „NV“ na druhej strane.

Rozmery: približne 8,20 mm.

#### **Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg**

Tmavožltá oválna filmom obalená tableta so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „ECE“ na druhej strane.

Rozmery: približne 14,2 mm x 5,7 mm.

#### **Amlodipín/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg**

Svetložltá oválna filmom obalená tableta s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „UIC“ na druhej strane.

Rozmery: približne 14,2 mm x 5,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Amlodipín/Valsartan Sandoz je indikovaný dospelým, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný monoterapiou amlodipínom alebo valsartanom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Amlodipín/Valsartan Sandoz je jedna tableta denne.

Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo samotným valsartanom v dávke 80 mg.

Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo samotným valsartanom v dávke 160 mg.

Amlodipín/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom v dávke 10 mg alebo samotným valsartanom v dávke 160 mg alebo Amlodipínom/Valsartanom Sandoz 5 mg/160 mg.

Amlodipín/Valsartan Sandoz možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúča sa individuálne titrovať dávku zložkami lieku (t.j. amlodipínom a valsartanom) skôr, ako sa prejde na fixnú kombináciu dávok. Ak je to z klinického hľadiska vhodné, možno uvažovať o priamom prechode z monoterapie na fixnú kombináciu dávok.

Pre pohodlnejšie užívanie môžu pacienti, ktorí dostávajú valsartan a amlodipín v osobitných tabletách/kapsulách, prejsť na Amlodipín/Valsartan Sandoz, ktorý obsahuje liečivá v rovnakých dávkach.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nie sú dostupné klinické údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

#### *Porucha funkcie pečene*

Amlodipín/Valsartan Sandoz je kontraindikovaný pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pri podávaní Amlodipínu/Valsartanu Sandoz pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest je potrebná opatnosť (pozri časť 4.4). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Odporúčané dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Amlodipín/Valsartan Sandoz u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

#### *Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)*

U starších pacientov sa vyžaduje opatnosť pri zvyšovaní dávkovania. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Amlodipín/Valsartan Sandoz u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Amlodipínu/Valsartanu Sandoz u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať Amlodipín/Valsartan Sandoz s trochou vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Súbežné používanie Amlodipínu/Valsartanu Sandoz s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (Glomerular Filtration Rate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

##### Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

##### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu telesných tekutín

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa pozorovala výrazná hypotenzia u 0,4 % pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených kombináciou amlodipín/valsartan. U pacientov s aktivovaným systémom renín-angiotenzín (ako sú pacienti s depléciou objemu telesných tekutín a/alebo soli liečení vysokými dávkami diuretík), ktorí dostávajú blokátory angiotenzínových receptorov, sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Odporúča sa úprava tohto stavu pred podaním Amlodipínu/Valsartanu Sandoz alebo starostlivý lekársky dohľad na začiatku liečby.

Ak sa počas užívania Amlodipínu/Valsartanu Sandoz objaví hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznú infúziu chloridu sodného. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

##### Hyperkaliémia

Pri súčasnom užívaní doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík, náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka (heparín, atď.), je potrebná opatrnosť a časté monitorovanie hladín draslíka.

##### Stenóza renálnej artérie

Amlodipín/Valsartan Sandoz sa má používať s opatrnosťou na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môže zvýšiť koncentrácia močoviny v krvi a kreatinínu v sére.

##### Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným užívaním amlodipínu/valsartanu u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky.

##### Porucha funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli

stanovené. Osobitná opatnosť je potrebná pri podávaní Amlodipínu/Valsartanu Sandoz pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obštrukciou žľčových ciest.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie je potrebná úprava dávkovania Amlodipínu/Valsartanu Sandoz. Pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

#### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín je ovplyvnený primárnym ochorením.

#### Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasivky, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liekov, vrátane inhibítorov ACE (angiotenzín konvertujúceho enzýmu). Amlodipín/Valsartan Sandoz sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

#### Zlyhávanie srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov so závažným zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie, sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhania srdca.

Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo významnou aortálnou stenózou, ktorá nie je závažná.

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a ARB sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu sa neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie s amlodipínom/valsartanom a inými liekmi.

### Pri súbežnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

#### *Iné antihypertenzíva*

Bežne používané antihypertenzíva (napr. alfablokátory, diuretiká) a iné lieky, ktoré môžu vyvolať hypotenzívne nežiaduce účinky (napr. tricyklické antidepresíva, alfablokátory na liečbu benígnej hyperplázie prostaty), môžu zvyšovať antihypertenzívny účinok kombinácie.

### Interakcie s amlodipínom

#### Súbežná liečba, ktorá sa neodporúča

#### *Grapefruit alebo grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže byť zvýšená biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

### Opatrnosť potrebná pri súbežnej liečbe

#### *Inhibítory CYP3A4*

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín; verapamilom alebo diltiazemom) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejavíť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

#### *Induktory CYP3A4 (antikonzulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, Hypericum perforatum)*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

#### *Simvastatín*

Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

#### *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

### Pri súbežnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

#### *Iné*

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

### Interakcie s valsartanom

#### Súbežná liečba, ktorá sa neodporúča

#### *Lítium*

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, Amlodipín/Valsartan Sandoz môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxických príznakov lítia.

*Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka*

Ak sa má v kombinácii s valsartanom predpísať liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

Opatrnosť potrebná pri súbežnej liečbe

*Nesteroidné antiflogistiká (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, acetylsalicylovej kyseliny (> 3 g/deň) a neselektívnych NSAID*

Ak sa antagonisty angiotenzínu II podávajú súbežne s NSAID, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Okrem toho súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAID môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

*Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)*

Výsledky štúdie *in vitro* s tkanivom ľudskej pečene ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.

*Duálna inhibícia RAAS pôsobením ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirénu*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

*Iné*

Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

*Amlodipín*

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

*Valsartan*

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).
--

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli nezvratné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liečiv. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (porucha funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

#### Valsartan

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu v období dojčenia, preto sa valsartan neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

#### Amlodipín

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu amlodipínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

#### Fertilita

Pre kombináciu amlodipínu/valsartanu nie sú vykonané žiadne klinické štúdie o vplyve na fertilitu.

#### Valsartan

Valsartan nemal nežiaduce reakcie na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m<sup>2</sup> (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

#### Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdií na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce reakcie na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pacienti užívajúci Amlodipín/Valsartan Sandoz majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín majú závraty, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť amlodipínu/valsartanu sa vyhodnotila v piatich kontrolovaných klinických skúšaníach s 5 175 pacientmi, z ktorých 2 613 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom. Zistilo sa, že nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytujú najčastejšie alebo sú najvýznamnejšie alebo najzávažnejšie: nazofaryngitída, chrípka, precitlivosť, bolesť hlavy, synkopa, ortostatická hypotenzia, edém, jamkovitý edém, edém tváre, periférny edém, únava, sčervenenie, asténia a návaly horúčavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia		
		amlodipín/ valsartan	amlodipín	valsartan
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída	časté	---	---
	chripka	časté	---	---
Poruchy krvi a lymfatického systému	znížený hemoglobín a hematokrit	---	---	neznáme
	leukopénia	---	veľmi zriedkavé	---
	neutropénia	---	---	neznáme
	trombocytopénia, niekedy s purpurou	---	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť	zriedkavé	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	menej časté	---	---
	hyperkalcémia	menej časté	---	---
	hyperglykémia	---	veľmi zriedkavé	---
	hyperlipidémia	menej časté	---	---
	hyperurikémia	menej časté	---	---
	hypokaliémia	časté	---	---
	hyponatriémia	menej časté	---	---
Psychické poruchy	depresia	---	menej časté	---
	úzkosť	zriedkavé	---	---
	nespavosť/ poruchy spánku	---	menej časté	---
	kolísanie nálady	---	menej časté	---
	zmätenosť	---	zriedkavé	---
Poruchy nervového systému	abnormálna koordinácia	menej časté	---	---
	závraty	menej časté	časté	---
	posturálne závraty	menej časté	---	---
	dysgeúzia	---	menej časté	---
	extrapyramídový syndróm	---	neznáme	---
	bolesť hlavy	časté	časté	---
	hypertónia	---	veľmi zriedkavé	---
	parestézia	menej časté	menej časté	---
	periférna neuropatia, neuropatia	---	veľmi zriedkavé	---
	somnolencia	menej časté	časté	---
	synkopa	---	menej časté	---
	tremor	---	menej časté	---
	hypestézia	---	menej časté	---



Poruchy oka	porucha videnia	zriedkavé	menej časté	---
	zhoršenie videnia	menej časté	menej časté	---
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	zriedkavé	menej časté	---
	vertigo	menej časté	---	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté	časté	---
	synkopa	zriedkavé	---	---
	tachykardia	menej časté	---	---
	arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)	---	veľmi zriedkavé	---
	infarkt myokardu	---	veľmi zriedkavé	---
Poruchy ciev	sčervenenie	---	časté	---
	hypotenzia	zriedkavé	menej časté	---
	ortostatická hypotenzia	menej časté	---	---
	vaskulitída	---	veľmi zriedkavé	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	menej časté	veľmi zriedkavé	menej časté
	dyspnoe	---	menej časté	---
	faryngolaryngeálna bolesť	menej časté	---	---
	rinitída	---	menej časté	---
Poruchy gastrointestinálneho traktu	neprijemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	menej časté	časté	menej časté
	zmena vo vyprázdňovaní čriev	---	menej časté	---
	zápcha	menej časté	---	---
	hnačka	menej časté	menej časté	---
	sucho v ústach	menej časté	menej časté	---
	dyspepsia	---	menej časté	---
	gastritída	---	veľmi zriedkavé	---
	hyperplázia d'asien	---	veľmi zriedkavé	---
	nauzea	menej časté	časté	---
	pankreatitída	---	veľmi zriedkavé	---
vracanie	---	menej časté	---	
Poruchy pečene a žľových ciest	abnormálne funkčné testy pečene vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi	---	veľmi zriedkavé*	neznáme
	hepatitída	---	veľmi zriedkavé	---
	intrahepatálna cholestáza, ikterus	---	veľmi zriedkavé	---
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	---	menej časté	---
	angioedém	---	veľmi zriedkavé	neznáme
	bulózna dermatitída	---	---	neznáme
	erytém	menej časté	---	---
	multiformný erytém	---	veľmi zriedkavé	---
	exantém	zriedkavé	menej časté	---
hyperhidróza	zriedkavé	menej časté	---	

	fotosenzitívna reakcia	---	menej časté	---
	pruritus	zriedkavé	menej časté	neznáme
	purpura	---	menej časté	---
	vyrážka	menej časté	menej časté	neznáme
	zmena farby kože	---	menej časté	---
	urtikária a iné formy exantému	---	veľmi zriedkavé	---
	exfoliatívna dermatitída	---	veľmi zriedkavé	---
	Stevensov-Johnsonov syndróm	---	veľmi zriedkavé	---
	Quinckeho edém	---	veľmi zriedkavé	---
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	menej časté	menej časté	---
	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	---
	opuch kĺbov	menej časté	---	---
	svalové kŕče	zriedkavé	menej časté	---
	myalgia	---	menej časté	neznáme
	opuch členkov	---	časté	---
	pocit ťažoby	zriedkavé	---	---
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšený kreatinín v krvi	---	---	neznáme
	porucha močenia	---	menej časté	---
	nyktúria	---	menej časté	---
	polakizúria	zriedkavé	menej časté	---
	polyúria	zriedkavé	---	---
	zlyhanie a porucha funkcie obličiek	---	---	neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	impotencia	---	menej časté	---
	erektilná dysfunkcia	zriedkavé	---	---
	gynekomastia	---	menej časté	---
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	menej časté	---
	pocit nepohodlia, celková nevoľnosť	---	menej časté	---
	únava	časté	časté	menej časté
	edém tváre	časté	---	---
	sčervenenie, návaly horúčavy	časté	---	---
	nekardiálna bolesť v hrudníku	---	menej časté	---
	edém	časté	časté	---
	periférny edém	časté	---	---
	bolesť	---	menej časté	---
jamkovitý edém	časté	---	---	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina draslíka v krvi	---	---	neznáme
	nárast telesnej hmotnosti	---	menej časté	---
	pokles telesnej hmotnosti	---	menej časté	---

\* Najčastejšie v spojení s cholestázou.

#### Ďalšie informácie o kombinácii

Periférny edém, známa nežiaduca reakcia amlodipínu, sa spravidla pozoroval s nižšou incidenciou u pacientov, ktorí dostávali kombináciu amlodipínu/valsartanu, ako u pacientov, ktorí dostávali samotný amlodipín. V dvojito zaslepených, kontrolovaných klinických skúšaníach bola nasledujúca incidencia periférneho edému podľa dávky:

% pacientov, u ktorých sa vyskytol periférny edém	valsartan (mg)					
	0	40	80	160	320	
<b>amlodipín (mg)</b>	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Priemerná incidencia periférneho edému pri kombinácii amlodipín/valsartan rovnomerne rozložená na všetky dávky bola 5,1 %.

#### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek (amlodipíne alebo valsartane) môžu predstavovať potenciálne nežiaduce reakcie aj pri kombinácii amlodipín/valsartan, hoci sa v klinických skúšaníach alebo po uvedení na trh nepozorovali.

#### Amlodipín

##### *Časté*

##### *Menej časté*

Somnolencia, závraty, palpitácie, abdominálna bolesť, nauzea, opuch členkov. Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia, tremor, dysgeúzia, synkopa, hypostézia, poruchy videnia (vrátane dipopie), tinitus, hypotenzia, dyspnoe, rinitída, vracanie, dyspepsia, alopecia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgia, svalové kŕče, bolesť, ťažkosti pri močení, zvýšená frekvencia močenia, impotencia, gynekomastia, bolesť na hrudi, celková nevoľnosť, nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti.

##### *Zriedkavé*

##### *Veľmi zriedkavé*

Zmätenosť.

Leukopénia, trombocytopenia, alergické reakcie, hyperglykémia, zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia, infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni), vaskulitída, pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy, hepatitída, ikterus, zvýšenie hladiny hepatálnych enzýmov\*, angioedém, *erythema multiforme*, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita.

##### *Neznáme*

Toxická epidermálna nekrolýza

\* najčastejšie v spojení s cholestázou.

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

#### Valsartan

##### *Neznáme*

Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia, zvýšenie hladiny draslíka v sére, zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene vrátane zvýšenia sérového bilirubínu, zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, angioedém, myalgia, vaskulitída, precitlivenosť vrátane sérovej choroby.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

##### Symptómy

S predávkovaním amlodipínom/valsartanom nie sú skúsenosti. Možným hlavným príznakom predávkovania valsartanu je výrazná hypotenzia so závratmi. Predávkovanie amlodipínom môže mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a prípadnú reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku a šok končiaci sa smrťou.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavíť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

##### Liečba

Ak k požitiu lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo gastrickú laváž. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu významne znížilo jeho absorpciu. Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Amlodipínom/Valsartanom Sandoz vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčné liečivo za predpokladu, že jeho podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Nie je pravdepodobné, že valsartan alebo amlodipín možno odstrániť hemodialýzou.

#### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém; antagonisty angiotenzínu II, kombinácie; antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB01.

Amlodipín/Valsartan Sandoz kombinuje dve antihypertenzívne pôsobiace liečivá s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej triedy antagonistov kalcia a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každé liečivo samostatne.

##### Amlodipín/Valsartan

Kombinácia amlodipínu a valsartanu vyvoláva aditívne zníženie krvného tlaku súvisiace s dávkou v celom rozmedzí terapeutických dávok. Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky tejto kombinácie pretrvával 24 hodín.

##### *Klinické skúšania kontrolované placebom*

Viac ako 1 400 pacientov s hypertenziou dostávalo kombináciu amlodipínu/valsartanu raz denne v dvoch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom. Boli do nich zaradení dospelí s miernou až stredne ťažkou nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede  $\geq 95$  a  $< 110$  mmHg). Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – so zlyhávaním srdca, diabetom typu I a nedostatočne kontrolovaným diabetom typu II a s anamnézou infarktu myokardu alebo po cievnej mozgovej príhode v priebehu jedného roka – boli vylúčení.

*Klinické skúšania kontrolované účinným liekom u pacientov, ktorí nereagovali na monoterapiu*

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 160 mg valsartanu u 75 % pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg a u 62 % pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 5 mg/160 mg v porovnaní s 53 % pacientov, ktorí ostali na 160 mg valsartanu. Pridanie 10 mg a 5 mg amlodipínu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 160 mg valsartanu.

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 10 mg amlodipínu u 78 % pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg v porovnaní so 67 % pacientov, ktorí ostali na 10 mg amlodipínu. Pridanie 160 mg valsartanu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 2,9/2,1 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 10 mg amlodipínu.

Amlodipín/valsartan sa skúmal aj v aktívne kontrolovanom klinickom so 130 pacientmi s hypertenziou s priemerným diastolickým krvným tlakom v sede  $\geq 110$  mmHg a < 120 mmHg. V tomto klinickom skúšaní (výhodisková hodnota tlaku krvi 171/113 mmHg) znížil liečebný režim amlodipín/valsartan v dávke 5 mg/160 mg titrovanej na 10 mg/160 mg krvný tlak v sede o 36/29 mmHg v porovnaní s 32/28 mmHg pri liečebnom režime lizinopril/hydrochlorotiazid v dávke 10 mg/12,5 mg titrovanej na 20 mg/12,5 mg.

Vo dvoch klinických skúšaniach s dlhodobým následným sledovaním pretrvával účinok amlodipínu/valsartanu počas jedného roka. Náhle vysadenie amlodipínu/valsartanu nebolo spojené s rýchlym vzostupom krvného tlaku.

Vek, pohlavie, rasa alebo index telesnej hmotnosti ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, < 30 kg/m<sup>2</sup>) neovplyvnili odpoveď na amlodipín/valsartan.

Amlodipín/valsartan sa neskúmal v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou. Valsartan sa skúmal u pacientov po infarkte myokardu a so zlyhaním srdca. Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

### Amlodipín

Liečivo amlodipín v kombinácii amlodipín/valsartan inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do srdcovej svaloviny a hladkého svalstva ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na non-dihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bezo zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia  $dp/dt$  alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívne inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani atrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angínou pectoris, sa nepozorovali nežiaduce reakcie na elektrokardiografické parametre.

#### *Použitie u pacientov s hypertenziou*

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10 – 40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (> 6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl alebo < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový ukazovateľ sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny koncový ukazovateľ sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90 – 1,07),  $p = 0,65$ . Medzi sekundárnymi koncovými ukazovateľmi bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25 – 1,52],  $p < 0,001$ ). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: RR 0,96, 95 % IS [0,89 – 1,02],  $p = 0,20$ .

#### Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT<sub>1</sub>, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptora AT<sub>1</sub> valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor podtypu AT<sub>2</sub>, čo môže vyvážiť účinok stimulácie receptora AT<sub>1</sub>. Valsartan nevykazuje čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT<sub>1</sub> a má oveľa vyššiu (asi 20 000-násobnú) afinitu k receptoru AT<sub>1</sub> než k AT<sub>2</sub>.

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substancie P nie sú prítomné, antagonisty angiotenzínu II pravdepodobne nevyvolávajú kašeľ. V klinických skúšaníach, v ktorých sa valsartan porovnával s inhibítorm ACE, bola incidencia suchého kašľa významne nižšia ( $p < 0,05$ ) u pacientov liečených valsartanom než u pacientov liečených inhibítorm ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinickom skúšaní s pacientmi, ktorí mali v anamnéze suchý kašeľ počas liečby inhibítorm ACE, malo kašeľ 19,5 % osôb užívajúcich valsartan a 19,0 % užívajúcich tiazidové diuretikum v porovnaní so 68,5 % osôb, ktorým sa podával inhibítorm ACE ( $p < 0,05$ ). Valsartan neblokuje ani sa neviaže na receptory iných hormónov alebo iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4-6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke sa spravidla dosiahne v priebehu 2-4 týždňov a zachováva sa počas dlhodobej liečby. Náhle vysadenie valsartanu sa nespájalo s náhlym zvýšením krvného tlaku, ani inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

#### Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a ARB.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania nepreukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a ARB.

Inhibítory ACE a ARB sa preto nemajú používať súběžne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo ARB u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Linearita

Amlodipín a valsartan majú lineárnu farmakokinetiku.

### Amlodipín/Valsartan

Po perorálnom podaní amlodipínu/valsartanu sa maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu dosiahnu za 3 hodiny a amlodipínu za 6-8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie amlodipínu/valsartanu sa rovnajú biologickej dostupnosti valsartanu a amlodipínu, keď sa podávajú ako osobitné tablety.

### Amlodipín

*Absorpcia:* Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6 – 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa vypočítala v rozmedzí 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

*Distribúcia:* Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva sa viaže na plazmatické bielkoviny.

*Biotransformácia:* Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity.

*Eliminácia:* Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne koncentrácie v plazme sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 7 – 8 dní. Močom sa vylúči 10 % pôvodného amlodipínu a 60 % jeho metabolitov.

#### Valsartan

*Absorpcia:* Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 %. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu ( $C_{max}$ ) asi o 50 %, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užíli buď s jedlom, alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

*Distribúcia:* Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa nedistribuuje extenzívne do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na sérové bielkoviny (94 – 97 %), prevažne na sérový albumín.

*Biotransformácia:* Valsartan sa netransformuje vo veľkom rozsahu, lebo iba asi 20 % dávky sa nájde v podobe metabolitov. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky inaktívny.

*Eliminácia:* Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  hod a  $t_{1/2\beta}$  asi 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83 % dávky) a močom (asi 13 % dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30 % celkového klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pediatrická populácia (mladší ako 18 rokov)*

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

##### *Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)*

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Priemerná systémová AUC valsartanu je o 70 % vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek významne neovplyvňuje farmakokinetiku amlodipínu. Podľa očakávania sa pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírensu, nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

##### *Porucha funkcie pečene*

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40 – 60 %. V priemere je u pacientov s miernym až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene expozícia (stanovená hodnotami AUC) valsartanu dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). U pacientov s ochorením pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### *Amlodipín/Valsartan*



V štúdiách na zvieratách sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie s možným klinickým významom:

Histopatologické príznaky zápalu sliznice žalúdka sa pozorovali u samcov potkanov pri expozícii asi 1,9-krát (valsartan) a 2,6-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Pri vyšších expozíciách dochádzalo k ulcerácii a erózii žalúdočnej sliznice u samcov aj samíc. Podobné zmeny sa tiež pozorovali v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5 – 11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

Vyššia incidencia a závažnosť bazofílie/hyalinizácie renálnych tubulov, dilatácie a obličkových valcov, ako aj intersticiálny lymfocytový zápal a hypertrofia medie arteriol sa zistili pri expozícii 8 – 13-krát (valsartan) a 7 – 8-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Podobné zmeny sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5 – 11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu potkanov sa zaznamenali vyššie incidencie dilatovaných močovodov, malformácií *sternebrae* a neosifikovaných článkov predných končatín pri expozíciách asi 12-krát (valsartan) a 10-krát (amlodipín) vyšších, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Dilatované močovody sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 12-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu). V tejto štúdiu boli prítomné iba slabé príznaky toxicity u gravidných samíc (stredne závažný pokles telesnej hmotnosti). Hladina bez pozorovaného účinku z hľadiska účinkov na vývoj predstavovala 3-násobok (valsartan) a 4-násobok (amlodipín) klinickej expozícii (na základe AUC).

Pri jednotlivých zložkách sa nenašli dôkazy mutagenity, klastogenity alebo karcinogenity.

#### *Amlodipín*

##### Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

##### Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu). V inej štúdiu s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihových podporných buniek.

##### Karcinogenéza, mutagenéza

Potkany a myši dostávajúce amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nevykazovali žiadne náznaky karcinogenity. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej\* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

\* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

#### *Valsartan*

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývinu (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kosmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšených koncentrácií dusíka močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý najmä u kosmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

krospovidón

koloidný bezvodý oxid kremičitý

stearát horečnatý

Obal tablety:

*Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg*

*Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg*

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

makrogol 4000

mastenec

*Amlodipín/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg*

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

makrogol 4000

mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC blistre. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.  
Veľkosti balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet a spoločné balenia obsahujúce 280 (4 x 70 alebo 20 x 14) filmom obalených tabliet.

PVC/PVDC blistre s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.  
Veľkosti balenia: 56, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg: 58/0242/16-S  
Amlodipín/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg: 58/0243/16-S  
Amlodipín/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg: 58/0244/16-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. mája 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. mája 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023