

 23. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amlodipin/valsartan "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29622

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amlodipin/valsartan "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5/80 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 80 mg valsartan.

5/160 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

10/160 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) og 160 mg valsartan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5/80 mg

Mørkegule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,1±0,2 mm.

5/160 mg

Mørkegule, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en længde på14,6±0,2 mm og en bredde på 6,8±0,2 mm.

10/160 mg

Bleggule, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en længde på14,6±0.2 mm og en bredde på 6,8±0,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension.

Amlodipin/valsartan er indiceret til voksne, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin eller valsartan monoterapi.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Den anbefalede dosis af Amlodipin/valsartan "Stada" er en tablet daglig.

5/80 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg alene.

5/160 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg alene.

10/160 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg eller valsartan 160 mg alene eller amlodipin/valsartan 5/160 mg.

Amlodipin/valsartan "Stada" kan tages uden hensyn til fødeindtagelse.

Det anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter (dvs. amlodipin og valsartan), inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Patienter, som får valsartan og amlodipin fra hver sin tablet/kapsel, kan for nemhedens skyld skifte til Amlodipin/valsartan "Stada" med den samme dosis af hver komponent.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen tilgængelige kliniske data fra patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Det tilrådes at monitorere kalium og kreatinin ved moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Amlodipin/valsartan er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed, når amlodipin/valsartan gives til patienter med nedsat leverfunktion eller biliære obstruktive lidelser (se pkt. 4.4). Den maksimale anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan. Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Når egnede hypertensive patienter (se pkt. 4.1) med nedsat leverfunktion skiftes til amlodipin eller amlodipin/valsartan, skal den laveste tilgængelige dosis af henholdsvis amlodipin-monoterapi eller amlodipinkombination anvendes.

Ældre (65 år eller derover)

Der skal udvises forsigtighed, når dosis øges til ældre patienter. Når egnede hypertensive patienter (se pkt. 4.1) skiftes til amlodipin eller amlodipin/valsartan, skal den laveste tilgængelige dosis af henholdsvis amlodipin-monoterapi eller amlodipinkombination anvendes.

Pædiatrisk population

Amlodipin/valsartans sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Oral anvendelse

Det anbefales at tage Amlodipin/valsartan "Stada" med lidt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorligt nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller kolestase.
* Samtidig brug af amlodipin/valsartan og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
* Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Svær hypotension.
* Shock, herunder kardiogent shock.
* Obstruktion af venstre ventrikels udløb (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og udtalt aortastenose).
* Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes til at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Under placebokontrollerede studier blev der set udtalt hypotension hos 0,4 % af patienterne med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med amlodipin/valsartan. Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter med et aktiveret renin-angiotensin-system (f.eks. patienter med væske-og/eller natrium mangel, der får høje doser af diuretika), som behandles med angiotensin-receptorblokkere. Det anbefales, at denne tilstand korrigeres før administration af amlodipin/valsartan, eller at der foretages tæt medicinsk overvågning ved behandlingens start.

Hvis der forekommer hypotension med amlodipin/valsartan, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af isotonisk natriumchlorid. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er blevet stabiliseret.

Hyperkaliæmi

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, kaliumholdige salterstatninger eller anden medicin, som øger indholdet af kalium (heparin osv.), skal foretages med forsigtighed og under hyppig monitorering af kaliumniveauet.

Nyrearteriestenose

Amlodipin/valsartan skal anvendes med forsigtighed ved behandling af hypertension hos patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre, da blod-urea og serum-kreatinin kan stige hos disse patienter.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af amlodipin/valsartan til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt via galden. Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Der bør udvises særlig forsigtighed, når amlodipin/valsartan gives til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion eller biliære obstruktive lidelser.

Den maksimale anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR >30 ml/min/1,73 m2). Det tilrådes at monitorere kaliumniveauet og kreatinin ved moderat nedsat nyrefunktion.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin II-antagonisten, valsartan, da deres renin-angiotensin-system er påvirket af den primære lidelse.

Angioødem

Angioødem, herunder opsvulmning af larynx og glottis, som forårsager luftvejsobstruktion, og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge er blevet rapporteret hos patienter i behandling med valsartan. Nogle af disse patienter havde tidligere udviklet angioødem ved behandling med andre lægemidler, herunder ACE-hæmmere. Amlodipin/valsartan skal seponeres straks hos patienter, som udvikler angioødem, og behandlingen bør ikke genoptages.

Intestinalt angioødem

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister herunder valsartan (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør valsartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Hjertesvigt/post-myokardieinfarkt

Som konsekvens af hæmningen af renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan der sandsynligvis forekomme ændringer i nyrefunktionen hos særligt udsatte patienter. Hos patienter med alvorligt hjertesvigt, hvis nyrefunktion afhænger af renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet, er behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-receptorantagonister blevet forbundet med oliguri og/eller progressiv azotæmi og (sjældent) med akut nyresvigt og/eller død. Tilsvarende udfald er blevet rapporteret med valsartan. Evaluering af patienter med hjertesvigt eller post-myokardieinfarkt bør altid indeholde en vurdering af nyrefunktionen.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af amlodipin hos patienter med NYHA-klasse (New York Heart Association klassificering) III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi, blev amlodipin forbundet med øget rapportering af pulmonært ødem. Dette til trods for, at der ikke var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.

Calciumantagonister, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og død.

Aorta- og mitralklapstenose

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed hos patienter, der lider af mitralklapstenose eller signifikant aortastenose, som ikke er af høj grad.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og ARBer eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med ARBer eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og ARBer bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Amlodipin/valsartan er ikke undersøgt i andre patientgrupper end hypertension.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Almindelige interaktioner med kombinationen**

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med amlodipin/valsartan og andre lægemidler.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug

*Andre antihypertensive stoffer*

Almindeligt anvendte antihypertensive stoffer (f.eks. alfablokkere, diuretika) og andre lægemidler, som kan forårsage hypotensive bivirkninger (f.eks. tricykliske antidepressiva, alfablokkere til behandling af benign prostata hyperplasi) kan øge kombinationens antihypertensive virkning.

**Interaktioner forbundet med amlodipin**

Samtidig brug frarådes

*Grapefrugt eller grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.

Forsigtighed ved samtidig brug

*CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

*CYP3A4-inducerende stoffer (antikrampemidler [f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikon)*

Ved samtidig administration af kendte CYP3A4- induktorer kan plasmakoncentrationen af amlodipin variere. Derfor bør blodtrykket overvåges, og dosisregulering overvejes både under og efter samtidig behandling, særlig ved stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon)

*Simvastatin*

Samtidig administration af multiple doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin har resulteret i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

*Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Bør tages i betragtning ved samtidig brug

*Andre*

I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

**Interaktioner forbundet med valsartan**

Samtidig brug frarådes

*Lithium*

Der er rapporteret reversibelt forhøjede serumkoncentrationer og toksicitet af lithium ved administration af lithium sammen med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin II-antagonister, inklusive valsartan. Tæt monitorering af lithiumkoncentrationen i serum anbefales derfor ved samtidig brug. Hvis der samtidig gives et diuretikum, kan risikoen for lithiumtoksicitet muligvis være yderligere øget med amlodipin/valsartan.

*Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller anden medicin, som øger kaliumniveauet*

Hvis der i kombination med valsartan udskrives et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauet, bør kaliumindholdet i plasma monitoreres.

Forsigtighed ved samtidig brug

*Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID*

Når angiotensin II-antagonister gives samtidig med NSAID, kan der opstå svækkelse af den antihypertensive virkning. Yderligere kan samtidig brug af angiotensin II-antagonister og NSAID føre til øget risiko for forværring af nyrefunktionen samt en øgning af serumkalium. Det anbefales derfor at monitorere nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen og at sørge for passende hydrering af patienten.

*Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)*

Resultatet af et *in vitro* studie med humant levervæv indikerede, at valsartan er substrat for den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1 og af den hepatiske effluxtransportør MRP2. Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir) kan øge den systemiske eksponering for valsartan.

*Dobbelt hæmning af RAAS med ARBer, ACE-hæmmere eller aliskiren*

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARBer eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypertension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

*Andre*

Der er ikke fundet klinisk signifikante interaktioner mellem valsartan monoterapi og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin og glibenclamid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Amlodipin*

Sikkerheden af amlodipin under graviditet er ikke klarlagt. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Amlodipin bør kun anvendes under graviditet, hvis der ikke findes et mere sikkert alternativ, og hvis selve sygdommen indebærer en større risiko for moderen og for fosteret.

*Valsartan*

Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA) under første trimester af graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data angående risikoen for teratogenicitet efter eksponering af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En lille forøget risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af angiotensin II-antagonister (AIIA), men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes til at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Eksponering af AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten er kendt for at medføre toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kraniel retarderet knogledannelse) og hos nyfødte (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at tjekke nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA skal observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Valsartan

Valsartan frarådes under amning, da der ikke findes tilgængelig information angående brug af valsartan under amning. I stedet foretrækkes alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler under amning, især ved amning af et nyfødt spædbarn eller et for tidligt født spædbarn

Amlodipin

Amlopdin udskilles i human modermælk. Andelen af moderdosis modtaget af spædbarnet er blevet estimeret med et interkvartilområde på 3-7 %, med højst 15 %. Virkningen af amlodipin på spædbørn er ukendt. En afgørelse om, hvorvidt man skal fortsætte/afbryde amning eller fortsætte/afbryde behandlingen med amlodipin, bør laves under hensyntagen til fordelene ved amning af barnet og fordelene med amlodipinbehandling til moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med amlodipin/valsartan.

*Valsartan*

Valsartan havde ingen ugunstige virkninger på reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved orale doser på op til 200 mg/kg/dag. Denne dosis er 6 gange den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m2 (beregninger antager en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg).

*Amlodipin*

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter, som fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med amlodipin/valsartan, skal være opmærksomme på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

Amlodipin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre til moderat grad. Hos patienter, der tager amlodipin, og som får bivirkninger som svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, kan reaktionsevnen blive påvirket.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af bivirkningsprofilen

Amlodipin/valsartans sikkerhed er blevet evalueret i fem kontrollerede kliniske studier med 5.175 patienter, hvoraf 2.613 modtog valsartan i kombination med amlodipin. Følgende bivirkninger viste sig at være de hyppigste eller de mest signifikante eller alvorlige: nasofaryngitis, influenza, hypersensitivitet, hovedpine, synkope, ortostatisk hypotension, ødem, fingertryksødem, ansigtsødem, perifert ødem, træthed, rødmen, asteni og hedeture.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **MedDRA organklasse** | **Bivirkninger** | **Frekvens** |
| --- | --- | --- |
| **Amlodipin/valsartan** | **Amlodipin** | **Valsartan** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Nasofaryngitis | Almindelig | -- | -- |
| Influenza | Almindelig | -- | -- |
| Blod og lymfesystem | Nedsat hæmoglobin og hæmatokrit | -- | -- | Ikke kendt |
| Leukopeni | -- | Meget sjælden | -- |
| Neutropeni | -- | -- | Ikke kendt |
| Trombocytopeni, sommetider med purpura | -- | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Immunsystemet | Overfølsomhed | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi | Ikke almindelig | -- | -- |
| Hypercalcæmi | Ikke almindelig | -- | -- |
| Hyperglykæmi | -- | Meget sjælden | -- |
| Hyperlipidæmi | Ikke almindelig | -- | -- |
| Hyperurikæmi | Ikke almindelig | -- | -- |
| Hypokaliæmi | Almindelig | -- | -- |
| Hyponatriæmi | Ikke almindelig | -- | -- |
| Psykiske forstyrrelser | Depression | -- | Ikke almindelig | -- |
| Angst | Sjælden | -- | -- |
| Insomni/søvnforstyrrelser | -- | Ikke almindelig | -- |
| Humørsvingninger | -- | Ikke almindelig | -- |
| Konfusion | -- | Sjælden | -- |
| Nervesystemet | Koordinationsbesvær | Ikke almindelig | -- | -- |
| Svimmelhed | Ikke almindelig | Almindelig | -- |
| Postural svimmelhed | Ikke almindelig | -- | -- |
| Smagsforstyrrelse | -- | Ikke almindelig | -- |
| Ekstrapyramidalt syndrom | -- | Ikke kendt | -- |
| Hovedpine | Almindelig | Almindelig | -- |
| Hypertoni | -- | Meget sjælden | -- |
| Paræstesi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | -- |
| Perifer neuropati, neuropati | -- | Meget sjælden | -- |
| Døsighed  | Ikke almindelig | Almindelig | -- |
| Synkope | -- | Ikke almindelig | -- |
| Tremor | -- | Ikke almindelig | -- |
| Hypæstesi | -- | Ikke almindelig | -- |
| Øjne | Synsforstyrrelser | Sjælden | Ikke almindelig | -- |
| Nedsat syn | Ikke almindelig | Ikke almindelig | -- |
| Øre og labyrint | Tinnitus | Sjælden | Ikke almindelig | -- |
| Vertigo | Ikke almindelig | -- | Ikke almindelig |
| Hjerte | Palpitationer | Ikke almindelig | Almindelig | -- |
| Synkope | Sjælden | -- | -- |
| Takykardi | Ikke almindelig | -- | -- |
| Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) | -- | Meget sjælden | -- |
| Myokardieinfarkt | -- | Meget sjælden | -- |
| Vaskulære sygdomme | Anfaldsvis ansigtsrødme  | -- | Almindelig | -- |
| Hypotension | Sjælden | Ikke almindelig | -- |
| Ortostatisk hypotension | Ikke almindelig | -- | -- |
| Vaskulitis | -- | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Ikke almindelig | Meget sjælden | Ikke almindelig |
| Dyspnø | -- | Ikke almindelig | -- |
| Faryngolaryngeale smerter | Ikke almindelig | -- | -- |
| Rhinitis | -- | Ikke almindelig | -- |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominalt ubehag, øvre abdominalsmerter | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Ændring i afføringsvaner | -- | Ikke almindelig | -- |
| Obstipation | Ikke almindelig | -- | -- |
| Diarré | Ikke almindelig | Ikke almindelig | -- |
| Mundtørhed | Ikke almindelig | Ikke almindelig | -- |
| Dyspepsi | -- | Ikke almindelig | -- |
| Gastritis | -- | Meget sjælden | -- |
| Gingival hyperplasi | -- | Meget sjælden | -- |
| Kvalme | Ikke almindelig | Almindelig | -- |
| Pankreatitis | -- | Meget sjælden | -- |
| Opkastning | -- | Ikke almindelig | -- |
| Intestinalt angioødem | -- | -- | Meget sjælden |
| Lever og galdeveje | Unormale leverfunktionstests, inklusive forhøjet bilirubin i blodet | -- | Meget sjælden \* | Ikke kendt |
| Hepatitis | -- | Meget sjælden | -- |
| Intrahepatisk kolestase, gulsot | -- | Meget sjælden | -- |
| Hud og subkutane væv | Alopeci | -- | Ikke almindelig | -- |
| Angioødem | -- | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Bulløs dermatit | -- | -- | Ikke kendt |
| Erytem | Ikke almindelig | -- | -- |
| Erythema multiforme | -- | Meget sjælden | -- |
| Eksantem | Sjælden | Ikke almindelig | -- |
| Hyperhidrose | Sjælden | Ikke almindelig | -- |
| Lysfølsomhed | -- | Ikke almindelig | -- |
| Pruritus | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Purpura | -- | Ikke almindelig | -- |
| Udslæt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Misfarvning af huden | -- | Ikke almindelig | -- |
| Urticaria og andre former for udslæt | -- | Meget sjælden | -- |
| Eksfoliativ dermatitis | -- | Meget sjælden | -- |
| Stevens-Johnson's syndrom | -- | Meget sjælden | -- |
| Quinckes ødem | -- | Meget sjælden | -- |
| Toksisk epidermal nekrolyse | -- | Ikke kendt | -- |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | -- |
| Rygsmerter | Ikke almindelig | Ikke almindelig | -- |
| Hævede led | Ikke almindelig | -- | -- |
| Muskelspasmer | Sjælden | Ikke almindelig | -- |
| Myalgi | -- | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Hævede ankler | -- | Almindelig | -- |
| Tyngdefølelse | Sjælden | -- | -- |
| Nyrer og urinveje | Forhøjet kreatinin i blodet | -- | -- | Ikke kendt |
| Vandladningsforstyrrelse | -- | Ikke almindelig | -- |
| Nykturi | -- | Ikke almindelig | -- |
| Pollakisuri  | Sjælden | Ikke almindelig | -- |
| Polyuri | Sjælden | -- | -- |
| Nyresvigt og nedsat nyrefunktion | -- | -- | Ikke kendt |
| Det reproduktive system og mammae | Impotens | -- | Ikke almindelig | -- |
| Erektil dysfunktion | Sjælden | -- | -- |
| Gynækomasti | -- | Ikke almindelig | -- |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Asteni | Almindelig | Ikke almindelig | -- |
| Ubehag, utilpashed | -- | Ikke almindelig | -- |
| Træthed | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Ansigtsødem | Almindelig | -- | -- |
| Rødme, hedeture | Almindelig | -- | -- |
| Ikke hjertebetinget brystsmerte | -- | Ikke almindelig | -- |
| Ødem | Almindelig | Almindelig | -- |
| Perifert ødem | Almindelig | -- | -- |
| Smerte | -- | Ikke almindelig | -- |
| Fingertryksødem  | Almindelig | -- | -- |
| Undersøgelser | Forhøjet kalium i blodet | -- | -- | Ikke kendt |
| Vægtøgning | -- | Ikke almindelig | -- |
| Vægttab | -- | Ikke almindelig | -- |

\* Oftest som følge af kolestase

Yderligere information for kombinationen

Perifert ødem, en kendt bivirkning ved amlodipin, blev generelt observeret ved en lavere incidens hos patienter, som fik amlodipin/valsartan kombinationen end hos patienter, som fik amlodipin alene. I dobbeltblindede, kontrollerede kliniske studier var incidensen af perifert ødem fordelt på dosis følgende:

|  |  |
| --- | --- |
| % patienter, som oplevede perifert ødem | **Valsartan (mg)** |
| 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| **Amlodipin (mg)** | 0 | 3,0 | 5,5 | 2,4 | 1,6 | 0,9 |
| 2,5 | 8,0 | 2,3 | 5,4 | 2,4 | 3,9 |
| 5 | 3,1 | 4,8 | 2,3 | 2,1 | 2,4 |
| 10 | 10,3 | NA | NA | 9,0 | 9,5 |

Den gennemsnitlige incidens af perifert ødem fordelt ligeligt over alle doser var 5,1 % med amlodipin/valsartan kombinationen.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Bivirkninger, som tidligere er indrapporteret for hver enkelt af de individuelle komponenter (amlodipin eller valsartan), kan også være potentielle bivirkninger med amlodipin/valsartan, selv i de tilfælde, hvor de ikke er set i kliniske studier eller i perioden efter markedsføring.

Amlodipin

*Almindelig* Døsighed, svimmelhed, palpitationer, abdominalsmerter, kvalme, hævede ankler.

*Ikke almindelig* Insomni, humørsvingninger (inklusive angst), depression, tremor, smagsforstyrrelser, synkope, hypæstesi, synsforstyrrelser (herunder diplopi), tinnitus, hypotension, dyspnø, rhinitis, opkastning, dyspepsi, alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, eksantem, myalgi, muskelkramper, smerter, vandladningsforstyrrelser, øget vandladningshyppighed, impotens, gynækomasti, brystsmerter, utilpashed, vægtstigning, vægttab.

*Sjælden* Konfusion.

*Meget sjælden* Leukopeni, trombocytopeni, allergiske reaktioner, hyperglykæmi, hypertoni, perifer neuropati, myokardieinfarkt, arytmi (herunder bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimren), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, gingival hyperplasi, hepatitis, gulsot, forhøjede leverenzymer\*, angioødem, erythema multiforme, urticaria, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ødem, lysfølsomhed.

\* oftest som følge af kolestase.

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Valsartan

*Ikke kendt* Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, neutropeni, trombocytopeni, øget serumkalium, forhøjede leverfunktionstal, inklusive øget serum-bilirubin, nyresvigt og nedsat nyrefunktion, forhøjet serum-kreatinin, angioødem, myalgi, vaskulitis, overfølsomhed inklusive serumsyge.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte formodede vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af amlodipin/valsartan. Det væsentligste symptom på overdosering med valsartan er risikoen for udtalt hypotension med svimmelhed. Overdosering med amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilation og risiko for refleks-takykardi. Der har været indrapporteret blodtrykspåvirkninger spændende fra udtalt og potentielt langvarigt systemisk hypotension til og inklusive shock med dødelig udgang.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om tilfælde af ikke-kardiogent lungeødem som følge af overdosering med amlodipin, hvilket kan forekomme med forsinket indtræden (24-48 timer efter indtagelse), og som kræver ventilatorisk støtte. Indledende genoplivningstiltag (herunder væske-overload) for at opretholde perfusion og hjertevolumen kan være udløsende faktorer.

Behandling

Hvis overdoseringen er sket kort tid forinden, skal det overvejes at fremkalde opkastning eller foretage en maveskylning. Indgift af aktivt kul til raske frivillige øjeblikkeligt eller op til 2 timer efter indtagelse af amlodipin har vist, at det signifikant nedsætter absorptionen af amlodipin. Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin/valsartan kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling, inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævede ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen eller urinproduktion. En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

Det er næppe sandsynligt, at valsartan eller amlodipin fjernes ved hæmodialyse

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler der virker på renin-angiotensin-systemet; angiotensin-II-antagonister, kombinationer; angiotensin-II-antagonister og calciumantagonister. ATC-kode: C 09 DB 01.

Amlodipin/valsartan kombinerer to antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister og valsartan tilhører klassen kaldet angiotensin II-antagonister. Kombinationen af disse stoffer har en additiv virkning ved i større grad at nedsætte blodtrykket end hver komponent alene.

Amlodipin/valsartan

Kombinationen af amlodipin og valsartan giver et dosisrelateret, additivt blodtryksfald i hele det terapeutiske dosisinterval. Den antihypertensive virkning af en enkelt kombinationsdosis varer over 24 timer.

*Placebokontrollerede studier*

Mere end 1.400 hypertensive patienter har fået amlodipin/valsartan en gang daglig i to placebokontrollerede studier. Voksne med let til moderat ukompliceret essentiel hypertension (middel siddende diastolisk blodtryk ≥95 og <110 mmHg) blev inkluderet. Patienter med høje kardiovaskulære risici – hjertesvigt, type I- og dårligt kontrolleret type II-diabetes og en historie med myokardieinfarkt eller slagtilfælde inden for det sidste år – blev ekskluderet.

*Aktivt kontrollerede studier med patienter, som ikke responderer på monoterapi*

Et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, parallelgruppestudie undersøgte patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med valsartan 160 mg, med henblik på en normalisering af blodtrykket (defineret som middel siddende diastolisk blodtryk <90 mmHg ved slutningen af studiet). Resultaterne af dette studie viste en normalisering af blodtrykket hos 75 % af patienterne behandlet med amlodipin/valsartan 10/160 mg og hos 62 % af patienterne behandlet med amlodipin/valsartan 5/160 mg, sammenlignet med en normalisering af blodtrykket hos 53 % af patienterne, som forblev på valsartan 160 mg. Tillæg af amlodipin 10 mg og 5 mg gav et yderligere nedsat systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 6,0/4,8 mmHg og 3,9/2,9 mmHg sammenlignet med patienter, som forblev på valsartan 160 mg alene.

Et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret, parallelgruppestudie undersøgte patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg, med henblik på en normalisering af blodtrykket (defineret som middel siddende diastolisk blodtryk <90 mmHg ved slutningen af studiet). Resultaterne af dette studie viste en normalisering af blodtrykket hos 78 % af patienterne behandlet med amlodipin/valsartan 10/160 mg, sammenlignet med en normalisering af blodtrykket hos 67 % af patienterne, som forblev på amlodipin 10 mg. Tillæg af valsartan 160 mg gav et yderligere nedsat systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 2,9/2,1 mmHg sammenlignet med patienter, som forblev på amlodipin 10 mg alene.

Amlodipin/valsartan er også undersøgt i et aktivt kontrolleret studie med 130 hypertensive patienter med middel siddende diastolisk blodtryk ≥110 mmHg og <120 mmHg. I dette studie (baseline blodtryk 171/113 mmHg) nedsatte amlodipin/valsartan 5/160 mg titreret op til 10/160 mg blodtrykket i siddende stilling med 36/29 mmHg. Til sammenligning nedsatte et behandlingsregime bestående af lisinopril/hydrochlorthiazid 10/12,5 mg titreret op til 20/12,5 mg blodtrykket i siddende stilling med 32/28 mmHg.

I to langtids-og opfølgningsstudier blev effekten af amlodipin/valsartan opretholdt i over et år. Pludselig seponering af amlodipin/valsartan er ikke blevet forbundet med hurtig blodtryksstigning.

Alder, køn, race eller body mass indeks (≥30 kg/m2, <30 kg/m2) havde ingen indflydelse på amlodipin/valsartans virkning.

Amlodipin/valsartan er ikke undersøgt i andre patientgrupper end hypertension. Valsartan er undersøgt til patienter med post-myokardieinfarkt og hjertesvigt. Amlodipin er undersøgt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronarterielidelse.

Amlodipin

Amlodipin-delen af amlodipin/valsartan hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder. En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedsat renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske studier af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotropisk effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske studier, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

*Anvendelse til patienter med hypertension*

Et randomiseret, dobbeltblindet morbiditets-mortalitets studie kaldet ”*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i stedet for et thiaziddiuretikum, chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved let til moderat hypertension.

I alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre blev randomiseret og fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst en ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse fx tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi (>6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol <35 mg/dl (<0,906 mmol/l) (11,6 %), venstre ventrikel-hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktuel cigaretrygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var sammensat af dødelig koronarsygdom eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98; 95 % KI (0,90-1,07); p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere i amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % versus7,7 %; RR 1,38; 95 % KI [1,25-1,52]; p <0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96; 95 % KI [0,89-1,02]; p=0,20.

Valsartan

Valsartan er en oral, aktiv, potent og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Det virker selektivt på AT1-receptor subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II’s kendte virkninger. Efter hæmning af AT1-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin II’s plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT2-receptor subtype, som tilsyneladende modvirker virkningen af AT1-receptoren. Valsartan udviser ikke partiel agonistaktivitet på AT1-receptoren og har en meget højere (ca. 20.000 gange) affinitet for AT1-receptoren end for AT2-receptoren.

Valsartan hæmmer ikke ACE, også kendt som kininase II, som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Da der ikke er nogen effekt på ACE og ingen potensering af bradykinin eller substans P, er det usandsynligt, at angiotensin II-antagonister kan forbindes med hoste. I kliniske studier, hvor valsartan blev sammenlignet med en ACE-hæmmer, var incidensen af tør hoste signifikant (p <0,05) mindre hos patienter i behandling med valsartan end hos patienter i behandling med en ACE-hæmmer (2,6 % versus 7,9 %, henholdsvis). I et klinisk studie med patienter, som tidligere havde haft tør hoste under behandling med en ACE-hæmmer, oplevede 19,5 % af patienterne, som fik valsartan, og 19,0 % af dem, som fik thiazid-diuretika, hoste. Til sammenligning oplevede 68,5 % af patienterne, som blev behandlet med en ACE-hæmmer, hoste (p <0,05). Valsartan bindes ikke til og blokerer ikke andre hormonreceptorer eller ionkanaler, der vides at have betydning for den kardiovaskulære regulering.

Når valsartan gives til patienter med hypertension, sker der et fald i blodtrykket uden påvirkning af pulsen.

Ved administration af en enkelt oral dosis, indsætter den antihypertensive virkning inden for 2 timer hos de fleste patienter. Den maksimale reduktion af blodtrykket opnås inden for 4-6 timer. Den antihypertensive effekt vedvarer i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket inden for 2-4 uger, og den opretholdes ved vedvarende behandling. Pludselig seponering af valsartan har ikke været forbundet med rebound-hypertension eller andre uønskede kliniske hændelser.

Andet: Dobbeltblokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en ARB er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) og VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og ARBer.

ACE-hæmmere og ARBer bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en ARBer hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Linearitet

Amlodipin og valsartan udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan

Efter oral administration af amlodipin/valsartan opnås maksimal plasmakoncentration for valsartan og amlodipin efter henholdsvis 3 timer og 6-8 timer. Hastigheden og graden af amlodipin/valsartan-absorptionen er ækvivalent med valsartans og amlodipins biotilgængelighed, når de gives som individuelle tabletter.

Amlodipin

*Absorption*

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er beregnet til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

*Fordeling*

Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro-*studier med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende stof er bundet til plasmaproteiner.

*Biotransformation*

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter.

*Elimination*

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage. Ti procent uomdannet amlodipin og 60 % af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen

Valsartan

*Absorption*

Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og plasmakoncentrationen (Cmax) med ca. 50 %. Selv ca. 8 timer efter dosering er plasmakoncentrationen af valsartan den samme for den bespiste og fastende gruppe. Denne reduktion af AUC er dog ikke ledsaget af klinisk signifikant nedsat terapeutisk effekt, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

*Fordeling*

Steady-state fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er omkring 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i udtalt grad i væv. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94-97 %), hovedsageligt serumalbumin.

*Biotransformation*

Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omkring 20 % af dosis genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet fundet i plasma ved lave koncentrationer (mindre end 10 % af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

*Elimination*

Valsartan udviser multieksponentiel halveringskinetik (t½α <1 time og t½ß omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis) hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer

Særlige populationer

*Pædiatrisk population (under 18 år)*

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population.

*Ældre (65 år og derover)*

Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget areal under kurven (AUC) og øget eliminationshalveringstid. Middel systemisk AUC af valsartan er 70 % højere hos ældre end hos yngre. Derfor kræves forsigtighed, når dosis øges.

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik. Som det forventes for stoffer, hvor den renale udskillelse kun står for 30 % af den totale plasmaudskillelse, er der ikke set korrelation mellem nyrefunktion og valsartans systemiske eksponering.

*Nedsat leverfunktion*

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er den gennemsnitlige eksponering af valsartan (målt ved AUC-værdier) to gange højere end den, der er set hos raske frivillige (passet sammen efter alder, køn og vægt). Der skal udvises forsigtighed over for patienter med leverlidelser (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Amlodipin/valsartan

Følgende bivirkninger blev set i dyrestudier, og kan være klinisk relevante:

Histopatologiske tegn på inflammation i maveslimhinden blev set hos hanrotter ved en eksponering ca. 1,9 (valsartan) og 2,6 (amlodipin) gange de kliniske doser på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Ved højere eksponering blev der set sårdannelse og erosion af maveslimhinden hos både han- og hunrotter. De samme forandringer blev også set i gruppen, som fik valsartan alene (eksponering på 8,5-11,0 gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan).

En øget forekomst og sværhedsgrad af renal tubulær basofili/hyalinisering, dilation og cylindre i urinen, såvel som interstitiel lymfocytinflammation og arteriolær medial hypertrofi blev set ved en eksponering på 8-13 (valsartan) og 7-8 (amlodipin) gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. De samme forandringer blev også set i gruppen, som fik valsartan alene (eksponering på 8,5-11,0 gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan).

I et embryo-føtal udviklingsstudie med rotter blev der bemærket en øget forekomst af udvidede urinledere, misdannede brystben og uforkalkede forpoteknogler ved en eksponering ca. 12 (valsartan) og 10 (amlodipin) gange de kliniske doser på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Der blev også set udvidede urinledere i gruppen, som fik valsartan alene (eksponering på 12 gange den kliniske dosis på 160 mg valsartan). Der var kun beskedne tegn på maternel toksicitet (moderat nedsættelse af kropsvægt) i dette studie. Niveauet for ingen observerede bivirkninger (NOEL) på den føtale udvikling er set ved 3 (valsartan) og 4 (amlodipin) gange den kliniske eksponering (baseret på AUC).

For de enkelte stoffer er der ingen evidens for mutagenicitet, clastogenicitet eller carcinogenicitet.

Amlodipin

*Reproduktionstoksikologi*

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

*Nedsat fertilitet*

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange\* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m2). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatider og Sertoliceller.

*Karcinogenicitet, mutagenicitet*

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange\* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m2) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

\* Baseret på en patient på 50 kg

Valsartan

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Hos rotter medførte toksiske doser (600 mg/kg/dag) til moderen i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinna-løsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

I prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erytrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet carbamid, samt renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner). Disse doser hos rotter (200 og 600 mg/kg/dag) er cirka 6 og 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik sammenlignelige doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor der udvikledes nefropati, omfattende forhøjet carbamid og kreatinin.

Hypertrofi i de renale juxtaglomerulære celler sås også hos begge arter. Alle ændringer ansås for at være forårsaget af valsartans farmakologiske virkning, som især hos silkeaber giver forlænget hypotension. Hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler synes ikke at have relevans for mennesker, som får terapeutiske doser valsartan.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Povidon

Stivelse, pregelatineret (majs)

Silica, kolloid vandfri

Crospovidon

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

5 mg/80 mg og 5 mg/160 mg

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Talcum

Macrogol

Jernoxid, sort (E172)

10 mg/160 mg

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Talcum

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af transparent PVC/TE/PVdC-folie og aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser

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

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

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

Enkeltdosis blisterpakning af transparent PVC/TE/PVdC-folie og aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5/80 mg: 55429

5/160 mg: 55430

10/160 mg: 55431

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. januar 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. april 2025