

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/80 mg comprimate filmate  
Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/160 mg comprimate filmate  
Amlodipină/Valsartan Stada 10 mg/160 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 0,143 mg.

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 0,286 mg.

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 0,286 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/80 mg comprimate filmate: comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare galben închis, cu diametrul de  $8,1 \pm 0,2$  mm.

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/160 mg comprimate filmate: comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galben închis, cu lungimea de  $14,6 \pm 0,2$  mm și lățimea de  $6,8 \pm 0,2$  mm.

Amlodipină/Valsartan Stada 10 mg/160 mg comprimate filmate: comprimat filmat oval, biconvex, de culoare galben deschis, cu lungimea de  $14,6 \pm 0,2$  mm și lățimea de  $6,8 \pm 0,2$  mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Amlodipină/Valsartan Stada este indicat pentru administrare la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină sau valsartan.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza recomandată de Amlodipină/Valsartan Stada este de un comprimat pe zi.

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/80 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 80 mg.

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/160 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 160 mg.

Amlodipină/Valsartan 10 mg/160 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 10 mg sau valsartan 160 mg sau cu combinația amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg.

Amlodipină/Valsartan Stada poate fi administrat cu sau fără alimente.

Se recomandă ajustarea individuală a dozelor componentelor (și anume amlodipină și valsartan) înainte de alegerea combinației cu doză fixă. Poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația cu doză fixă când se consideră adecvat din punct de vedere clinic.

Pentru comoditate, pacienții cărora li se administrează valsartan și amlodipină sub formă de comprimate/capsule separate pot fi trecuți la tratamentul Amlodipină/Valsartan Stada având componentele în aceleași doze.

### *Insuficiență renală*

Nu există date clinice disponibile la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor potasiului și ale creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

### *Insuficiență hepatică*

Administrarea amlodipină/valsartan este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă prudență la administrarea amlodipină/valsartan pacienților cu insuficiență hepatică sau cu tulburări biliare obstructive (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan. Nu au fost stabilite recomandări cu privire la dozele de amlodipină pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Când pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau cu combinația amlodipină/valsartan, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

### *Vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)*

Este necesară prudență când se cresc dozele la pacienții vârstnici. Când pacienții vârstnici hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau cu combinația amlodipină/valsartan, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea amlodipină/valsartan la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă administrarea Amlodipină/Valsartan Stada cu apă.

## 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la derivați ai dihidropiridinei, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază.
- Administrarea concomitentă a amlodipină/valsartan cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică severă).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

##### Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

##### Pacienți cu depleție sodică și/sau lichidiană

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 0,4% dintre pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații, care au fost tratați cu amlodipină/valsartan în cadrul studiilor placebo controlate. În cazul pacienților cu sistemul renină-angiotensină activat (cum sunt pacienții cu depleție lichidiană și/sau sodică cărora li se administrează doze mari de diuretice) cărora li se administrează inhibitori ai receptorilor angiotensinei, poate apare hipotensiunea arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestei stări înainte de administrarea amlodipină/valsartan sau o supraveghere medicală atentă la începutul tratamentului.

Dacă apare hipotensiunea arterială după administrarea amlodipină/valsartan, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și dacă este cazul trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

##### Hiperpotasemie

Utilizarea concomitentă cu suplimente cu potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (heparina, etc.) trebuie realizată cu prudență și cu monitorizarea frecventă a concentrațiilor potasiului.

##### Stenoza arterei renale

Amlodipină/valsartan trebuie utilizat cu prudență în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, deoarece ureea și creatinina plasmatică pot crește la acești pacienți.

##### Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării amlodipină/valsartan de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

##### Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Se recomandă prudență la administrarea

amlodipină/valsartan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu tulburări biliare obstructive.

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan.

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de amlodipină/valsartan la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și ale creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

#### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază.

#### Angioedem

A fost raportat angioedemul, inclusiv edem al laringelui și glotei, care a determinat obstrucția căilor respiratorii și/sau umflare a feței, buzelor, faringelui și/sau limbii la pacienții tratați cu valsartan. Unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA.

Administrarea amlodipină/valsartan trebuie întreruptă imediat la pacienții care prezintă angioedem și nu trebuie reluată.

#### Insuficiență cardiacă/ post infarct miocardic

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispuse. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii ai ECA și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiența renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau post infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de raportări de edem pulmonar, în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

#### Stenoză valvulară aortică și mitrală

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză mitrală sau stenoză aortică semnificativă, care nu este de grad înalt.

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și BRA nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Amlodipină/valsartan nu a fost studiat la nici o altă populație de pacienți, cu excepția pacienților cu hipertensiune arterială.

Excipient

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Interacțiuni frecvente ale acestei combinații

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile amlodipină/valsartan cu alte medicamente.

##### *A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente*

###### *Alte medicamente antihipertensive*

Medicamentele antihipertensive utilizate frecvent (de exemplu alfablocante, diuretice) și alte medicamente care pot determina reacții adverse hipotensive (de exemplu antidepresive triciclice, alfablocante utilizate în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată) pot crește efectul antihipertensiv al combinației.

##### Interacțiuni legate de amlodipină

###### *Administrare concomitentă nerecomandată*

###### *Grapefruit sau suc de grapefruit*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grapefruit sau suc de grapefruit, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

##### *Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente*

###### *Inhibitori ai CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

###### *Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante [cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, Hypericum perforatum)*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere rajustarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, hypericum perforatum)

###### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg concomitent cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

###### *Dantrolen (perfuzie)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

##### *A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente*

###### *Alte informații*

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

#### Interacțiuni legate de valsartan

##### *Nu se recomandă utilizarea concomitentă*

###### *Litiu*

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv valsartan. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului în timpul administrării concomitente. Dacă se administrează și un diuretic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească la administrarea amlodipină/valsartan.

###### *Diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerali pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului*

În cazul în care se prescrie un medicament care influențează concentrația plasmatică a potasiului concomitent cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

##### *Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente*

###### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS non-selective*

Când antagoniștii angiotensinei II se administrează concomitent cu AINS poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. Suplimentar, utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina creșterea riscului de afectare a funcției renale și creșterea concentrației plasmatice a potasiului. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.

###### *Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)*

Rezultatele unui studiu *in vitro* pe țesut hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.

###### *Blocarea dublă a SRAA cu ARA, inhibitori ECA sau aliskiren*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

###### *Alte substanțe*

În cazul monoterapiei cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

#### *Amlodipină*

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

#### *Valsartan*

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârziere a osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

##### *Valsartan*

Nu există informații disponibile privind utilizarea valsartan în timpul alăptării, prin urmare, valsartan nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

##### *Amlodipină*

Amlodipina este excretată în laptele uman. Procentul din doza maternă care ajunge la sugar a fost estimat într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau tratamentului cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării sugarului și de beneficiile tratamentului cu amlodipină pentru mamă

#### Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea amlodipină/valsartan.

##### *Valsartan*

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calcululele presupun administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

##### *Amlodipină*

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolan s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care utilizează amlodipină/valsartan și conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețeală sau oboseală.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării amlodipină/valsartan a fost evaluată în cadrul a cinci studii clinice controlate incluzând 5175 pacienți, dintre care 2613 au utilizat valsartan în combinație cu amlodipină. Au fost identificate următoarele reacții adverse ca fiind cele mai frecvente sau cele mai semnificative sau severe: rinofaringită, gripă, hipersensibilitate, cefalee, sincopă, hipotensiune arterială ortostatică, edem, edem cu godeu, edem facial, edem periferic, fatigabilitate, eritem facial, astenie și bufeuri.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost ordonate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Baza de date MedDRA pe aparate,	Reacții adverse	Frecvență		
		Amlodipină/ Valsartan	Amlodipină	Valsartan
Infecții și infestări	Rinofaringită	Frecvente	--	--
	Gripă	Frecvente	--	--
Tulburări hematologice și limfatice	Scădere a valorilor hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Leucopenie	--	Foarte rare	--
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări psihice	Depresie	--	Mai puțin frecvente	--
	Anxietate	Rare	--	--



	Insomnie/tulburări de somn	--	Mai puțin frecvente	--
	Schimbări de dispoziție	--	Mai puțin frecvente	--
	Confuzie	--	Rare	--
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de coordonare	Mai puțin frecvente	--	--
	Amețeală	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Amețeală posturală	Mai puțin frecvente	--	--
	Disgeuzie	--	Mai puțin frecvente	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--
	Hipertonie	--	Foarte rare	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Neuropatie periferică, neuropatie	--	Foarte rare	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	--	Mai puțin frecvente	--
	Tremor	--	Mai puțin frecvente	--
Hipoestezie	--	Mai puțin frecvente	--	
Tulburări oculare	Tulburare de vedere	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	Rare	--	--
	Tahicardie	Mai puțin frecvente	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	--	Frecvente	--

	Hipotensiune arterială	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Dispnee	--	Mai puțin frecvente	--
	Durere faringolaringiană	Mai puțin frecvente	--	--
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificare a tranzitului intestinal	--	Mai puțin frecvente	--
	Constipație	Mai puțin frecvente	--	--
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Dispepsie	--	Mai puțin frecvente	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--
	Greață	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Pancreatită	--	Foarte rare	--
	Vărsături	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creștere a bilirubinemiei	--	Foarte rare*	Cu frecvență necunoscută
	Hepatită	--	Foarte rare	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită buloasă	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Eritem	Mai puțin frecvente	--	--
	Eritem polimorf	--	Foarte rare	--

	Exantem	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Hiperhidroză	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Reacție de fotosensibilitate	--	Mai puțin frecvente	--
	Prurit	Rare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--
	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Modificări ale culorii pielii	--	Mai puțin frecvente	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--
	Dermatită exfoliativă	--	Foarte rare	--
	Sindrom Stevens-Johnson	--	Foarte rare	--
	Edem Quincke	--	Foarte rare	--
	Necroliză epidermică toxică		Cu frecvență necunoscută	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Tumefiere la nivelul articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--
	Spasme musculare	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Mialgie	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Tumefiere la nivelul gleznei	--	Frecvente	--
	Senzație de greutate	Rare	--	--
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creștere a valorilor creatininei plasmaticice	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări de micțiune	--	Mai puțin frecvente	--
	Nicturie	--	Mai puțin frecvente	--
	Polachiurie	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Poliurie	Rare	--	--
	Insuficiență renală și afectare a funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	--	Mai puțin frecvente	--
	Disfuncție erectilă	Rare	--	--
	Ginecomastie	--	Mai puțin frecvente	--

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Disconfort, stare generală de rău	--	Mai puțin frecvente	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem facial	Frecvente	--	--
	Eritem facial tranzitoriu, bufeuri	Frecvente	--	--
	Durere toracică non-cardiacă	--	Mai puțin frecvente	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--
	Edem periferic	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--
	Edem cu godeu	Frecvente	--	--
Investigații diagnostice	Scădere a concentrației plasmatică de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Creștere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--

\* în principal corelate cu colestază

#### Informații suplimentare privind combinația

Edemul periferic, o cunoscută reacție adversă la amlodipină, a fost în general observat cu o incidență mai mică la pacienții cărora li s-a administrat combinația amlodipină/valsartan, decât la cei cărora li s-a administrat amlodipină în monoterapie. În studiile clinice dublu-orb, controlate, incidența edemului periferic în funcție de doză a fost după cum urmează:

% pacienților care au prezentat edem periferic		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipină (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

Incidența medie a edemului periferic, simetric distribuită pentru toate dozele, a fost de 5,1% pentru combinația amlodipină/valsartan.

#### Informații suplimentare privind componentele individuale

Reacțiile adverse semnalate anterior pentru una dintre componentele individuale (amlodipină sau valsartan) pot constitui posibile reacții adverse și pentru amlodipină/valsartan, chiar dacă nu au fost observate în timpul studiilor clinice sau în perioada ulterioară punerii pe piață.

##### Amlodipină

*Frecvente*

Somnolență, amețeli, palpitații, dureri abdominale, greață, tumefiere la nivelul gleznelor.

*Mai puțin frecvente*

Insomnie, tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie, tremor, tulburări ale gustului, sincopă, hipoestezie, tulburări de vedere (inclusiv diplopie), tinitus, hipotensiune

arterială, dispnee, rinită, vărsături, dispepsie, alopecie, purpură, modificări de culoare a tegumentului, hiperhidroză, prurit, exantem, mialgie, crampe musculare, durere, tulburări ale micțiunii, creștere a frecvenței micțiunilor, impotență, ginecomastie, dureri toracice, stare generală de rău, creștere în greutate, scădere în greutate.

*Rare*

*Foarte rare*

Confuzie.

Leucopenie, trombocitopenie, reacții alergice, hiperglicemie, hipertonie, neuropatie periferică, infarct miocardic, tulburări de ritm (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială), vasculită, pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală, hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice\*, angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate.

\* în principal corelate cu colestază

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

Valsartan

*Cu frecvență necunoscută*

Scădere a valorii hemoglobinei, scădere a valorii hematocritului, neutropenie, trombocitopenie, creștere a valorii kaliemiei, creștere a valorilor parametrilor funcției hepatice, inclusiv creștere a valorii bilirubinei serice, insuficiență și disfuncție renală, creștere a valorii creatininei serice, angioedem, mialgie, vasculită, hipersensibilitate, inclusiv boala serului.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu amlodipină/valsartan. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. S-au raportat hipotensiune arterială sistemică pronunțată și posibil prelungită, până la și inclusiv șoc cu sfârșit letal.

### Tratament

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină.

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu

amlodipină/valsartan impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecvență a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea pacientului în poziție culcat cu picioarele ridicate și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Este puțin probabil ca valsartanul și amlodipina să fie eliminate prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; antagoniști ai angiotensinei II, combinații; antagoniști ai angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09DB01

Amlodipină/valsartan este o combinație de două substanțe antihipertensive cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, iar valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială mai mult decât oricare dintre componente în mod individual.

#### Amlodipină/Valsartan

Combinația de amlodipină și valsartan produce o scădere aditivă a tensiunii arteriale, în funcție de doză, în cadrul intervalului de doze terapeutice. Efectul antihipertensiv al unei singure doze de combinație s-a menținut timp de 24 ore.

#### *Studii placebo-controlate*

Peste 1400 pacienți hipertensivi au fost tratați cu amlodipină/valsartan o dată pe zi în cadrul a două studii placebo controlate. Au fost recrutați adulți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată, fără complicații (tensiunea arterială diastolică medie măsurată când pacientul este așezat  $\geq 95$  și  $< 110$  mmHg). Au fost excluși pacienții cu risc cardiovascular crescut - insuficiență cardiacă, diabet zaharat de tip 1 și de tip 2 slab controlat și cu antecedente de infarct miocardic sau accident cerebral în decursul unui an.

#### *Studii controlate activ, la pacienți care nu au răspuns la monoterapie*

Un studiu desfășurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, cu grupuri paralele a evidențiat normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este așezat  $< 90$  mmHg la finalul studiului) la pacienții a căror afecțiune nu a fost controlată în mod adecvat cu valsartan 160 mg, la 75% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg și la 62% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg, comparativ cu 53% dintre subiecții care au fost tratați doar cu valsartan 160 mg. Adăugarea amlodipinei 10 mg și 5 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu 6,0/4,8 mmHg și respectiv 3,9/2,9 mmHg, în comparație cu pacienții care au fost tratați doar cu valsartan 160 mg.

Un studiu desfășurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, cu grupuri paralele a evidențiat normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este așezat  $< 90$  mmHg la finalul studiului) la pacienții a căror afecțiune nu a fost controlată în mod adecvat cu amlodipină 10 mg, la 78% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg, comparativ cu 67% dintre subiecții care au fost tratați doar cu amlodipină 10 mg. Adăugarea valsartanului 160 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu 2,9/2,1 mmHg, comparativ cu pacienții care au fost tratați doar cu amlodipină 10 mg.

De asemenea, amlodipină/valsartan a fost studiat în cadrul unui studiu controlat activ la 130 pacienți

hipertensivi cu tensiune arterială diastolică medie în poziția așezat  $\geq 110$  mmHg și  $< 120$  mmHg. În cadrul acestui studiu (valoarea inițială a tensiunii arteriale 171/113 mmHg), tratamentul cu amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg, ulterior doza fiind crescută la 10 mg/160 mg a redus tensiunea arterială măsurată când pacientul este așezat cu 36/29 mmHg, comparativ cu 32/28 mmHg, rezultatul unui tratament cu lisinopril/hidroclorotiazidă 10 mg/12,5 mg, ulterior doza fiind crescută la 20 mg/12,5 mg.

În cadrul extensiilor pe termen lung a două studii, efectul amlodipină/valsartan s-a menținut timp de peste un an. Întreruperea bruscă a tratamentului cu amlodipină/valsartan nu a fost asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

Vârsta, sexul, rasa sau indicele de masă corporală ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) nu au influențat răspunsul la tratamentul cu amlodipină/valsartan.

Amlodipină/valsartan nu a fost studiat la nicio altă populație de pacienți, cu excepția pacienților cu hipertensiune arterială. Valsartanul a fost studiat la pacienți post infarct miocardic și cu insuficiență cardiacă. Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină pectorală stabilă cronică, cu angină pectorală vasospastică și cu afecțiuni ale arterelor coronare documentate angiografic.

#### Amlodipină

Amlodipina din compoziția amlodipină/valsartan inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirinică cât și cele non-dihidropirinică. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale, creșterea vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac, fără o influență semnificativă asupra dP/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată în asociere cu betablocante la pacienți diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiogrammei.

#### *Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială*

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatică ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă

linie față de terapia cu diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul de evaluare finală principal a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul de evaluare finală principal între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) p=0,65. Dintre criteriile de evaluare finale secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul căruia i s-a administrat amlodipină, în comparație cu grupul căruia i s-a administrat clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, ÎI 95% [1,25-1,52] p <0,001). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 ÎI 95% [0,89-1,02] p=0,20.

### Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific al receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT<sub>1</sub>, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute de angiotensină II, ca urmare a blocării de către valsartan a receptorilor AT<sub>1</sub>, pot stimula receptorii de subtip AT<sub>2</sub> care tind să contrabalanseze efectul receptorilor AT<sub>1</sub>. Valsartanul nu a demonstrat o activitate agonistă parțială la nivelul receptorilor AT<sub>1</sub> și are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT<sub>1</sub> decât pentru receptorul AT<sub>2</sub>.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub denumirea de kininază II, care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikinină. Având în vedere că nu s-a constatat existența unor efecte asupra ECA și nici a potențării bradikininei sau a substanței P, este improbabilă asocierea antagoniștilor angiotensinei II cu tusea. În cadrul studiilor clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei neproductive a fost semnificativ mai scăzută (p <0,05) la pacienții tratați cu valsartan, decât la cei tratați cu inhibitor al ECA (2,6% comparativ cu respectiv 7,9%). În cadrul unui studiu clinic la pacienții cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA, 19,5% dintre subiecții studiului care au fost tratați cu valsartan și 19,0% dintre cei care fost tratați cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor al ECA (p <0,05). Valsartanul nu se leagă de sau nu blochează alți receptori hormonal sau alte canale de ioni cunoscute ca fiind importante pentru reglarea activității cardiovasculare.

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale, fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea orală a unei singure doze, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni și se menține în timpul tratamentului de lungă durată. Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiune arterială de rebound sau cu alte evenimente clinice adverse.

### Altele: Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat,



efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui BRA.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și BRA.

Prin urmare, inhibitorii ECA și BRA nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică (vezi pct. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un BRA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Liniaritate

Amlodipina și valsartanul prezintă o farmacocinetică liniară.

### Amlodipină/Valsartan

După administrarea orală de amlodipină/valsartan, concentrațiile plasmatice maxime ale valsartanului și amlodipinei se ating după 3 și respectiv 6-8 ore. Viteza și gradul de absorbție al amlodipină/valsartan sunt echivalente cu biodisponibilitatea valsartanului și amlodipinei când sunt administrate sub formă de comprimate individuale.

### Amlodipina

*Absorbție:* După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

*Distribuție:* Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

*Metabolizare:* Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

*Eliminare:* Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea de inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

### Valsartan

**Absorbție:** După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) cu aproximativ 50%, deși începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatică ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

**Distribuție:** Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatică (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

**Metabolizare:** Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

**Eliminare:** Valsartanul prezintă o cinetică de descompunere multiexponențială ( $t_{1/2\alpha} < 1$  oră și  $t_{1/2\beta}$  aproximativ 9 ore). Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatică maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând creșterea ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici, comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unei substanțe al cărei clearance renal reprezintă doar 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Trebuie să se manifeste prudență în privința pacienților cu boală hepatică (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

*Amlodipină/Valsartan*

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor la animale, cu o posibilă relevanță din punct de vedere clinic, sunt următoarele:

S-au observat simptome histopatologice de inflamare a stomacului glandular la șobolanii masculi expuși la doz de aproximativ 1,9 (valsartan) și 2,6 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice pentru valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. În cazul unor expuneri mai mari au apărut ulcerații și eroziuni ale mucoasei de la nivelul stomacului, atât la femele cât și la masculi. S-au observat modificări similare și la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la doză de 8,5-11,0 ori mai mare decât doza clinică de valsartan 160 mg).

S-a constatat o creștere a incidenței și o agravare a bazofiliei//hialinizării tubulare renale, a dilatării și desprinderii, precum și a inflamației limfocitare interstițiale și a hipertrofiei arteriole mediale, în cazul expunerii la doze de 8-13 (valsartan) și 7-8 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice de valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. S-au observat modificări similare și la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la doză de 8,5-11,0 ori mai mare decât doza clinică de valsartan 160 mg).

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolan, s-a observat creșterea incidenței ureterelor dilatate, a malformațiilor sternului și ale falangelor de la membrele anterioare neosificate în cazul expunerii la doze de aproximativ 12 (valsartan) și 10 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice de valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. De asemenea, s-au observat uretere dilatate și la grupul tratat doar cu valsartan în monoterapie (expunere la doză de 12 ori mai mare decât doza clinică de valsartan 160 mg). În cadrul acestui studiu s-au observat doar simptome minore de toxicitate maternă (reducere moderată a greutateii corporale). Doza fără efect toxic observabil asupra dezvoltării s-a observat la o expunere de 3 (valsartan) și 4 (amlodipină) ori mai mare decât expunerea clinică (pe baza ASC).

La compoziții individuale nu s-au identificat semne de mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

#### *Amlodipină*

##### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și șoarece au arătat întârziere a parturii, prelungire a duratei travaliului și scădere a ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

##### Afectare a fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolan, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi maturi și celule Sertoli.

##### Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolan o doză de două ori mai mare\*, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoarece, dar nu și pentru șobolan.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

#### *Valsartan*

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității, toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detașare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolan o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare o administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze comparabile, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie, inclusiv creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Celuloză microcristalină  
Povidonă  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Crospovidonă  
Amidonglicolat de sodiu  
Stearat de magneziu

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/80 mg și Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/160 mg

#### Film:

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Talc  
Macrogol  
Oxid negru de fer (E172)

Amlodipină/Valsartan Stada 10 mg/160 mg

#### Film:

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Talc

## Macrogol

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 ° C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din folie din PVC-TE-PVdC/Al:

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/ 80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/ 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Stada 10 mg /160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate

Blistere transparente din folie perforată din PVC-TE-PVdC/Al:

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/ 80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Stada 5 mg/ 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate

Amlodipină/Valsartan Stada 10 mg /160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL

Strada Sfântul Elefterie, Nr. 18, Parte A, Etaj 1, Sector 5, București  
România

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13631/2020/01-22

13632/2020/01-22

13633/2020/01-22

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare: Mai 2016

Reînnoirea autorizației: Decembrie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2020