

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg/80 mg: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 80 mg valsartaani.

5 mg/160 mg: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

10 mg/160 mg: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

INN. *Valsartanum, amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

#### Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane, kaldservadega, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel "NV".

Tableti suurus ligikaudu 8,20 mm.

#### Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane, kaldservadega, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel „ECE“.

Tableti suurus ligikaudu 14,2 mm x 5,7 mm.

#### Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollane, kaldservadega, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel „UIC“.

Tableti suurus ligikaudu 14,2 mm x 5,7 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutele, kellel amlodipiini või valsartaani monoteeraapia ei taga piisavat vererõhu langust.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Amlodipine/Valsartan Sandoze soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 5 mg amlodipiini või 80 mg valsartaani eraldi kasutamisel.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 5 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani eraldi kasutamisel.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust üksnes 10 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani või Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg kasutamisel.

Amlodipine/Valsartan Sandozt võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne toimeaineid fikseeritud annustes sisaldava kombinatsiooni kasutuselevõtmist on soovitatav üksikkomponentide (st amlodipiini ja valsartaani) annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt otstarbekas, võib kaaluda otsest üleminekut monoteeraapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Ravi mugavuse tagamiseks võib valsartaani ja amlodipiini eraldi tablettide/kapslitena saavad patsiendid üle viia toimeaineid samades annustes sisaldava Amlodipine/Valsartan Sandoze kasutamisele.

#### *Neerukahjustus*

Puuduvad kliinilised andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel on soovitatav jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset.

#### *Maksakahjustus*

Amlodipine/Valsartan Sandoz on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Amlodipine/Valsartan Sandoze manustamisel maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kindlaks määratud. Ravi amlodipiiniga või Amlodipine/Valsartan Sandozega tuleb maksakahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel (vt lõik 4.1) alustada amlodipiini monoteeraapia või amlodipiini komponendi väikseima võimaliku annusega.

#### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Eakate patsientide annust suurendades tuleb olla ettevaatlik. Ravi amlodipiiniga või Amlodipine/Valsartan Sandozega tuleb eakatel hüpertensiivsetel patsientidel (vt lõik 4.1) alustada amlodipiini monoteeraapia või amlodipiini komponendi väikseima võimaliku annusega.

#### *Lapsed*

Amlodipine/Valsartan Sandoze ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Amlodipine/Valsartan Sandozt soovitatakse võtta koos veega.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Amlodipine/Valsartan Sandoze samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate toodetega suhkurtõve või neerukahjustusega patsientidel (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (kaasa arvatud kardiogeenne šokk).
- Südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia ja raske aordi stenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

##### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA-ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptoriga (AIIRA) otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

##### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati ülemääraast vererõhu langust 0,4% amlodipiin/valsartaan-ravi saanud tüsistumata hüpertensiooniga patsientidest. Aktiveeritud reniin-angiotensiini süsteemiga patsientidel (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel), kes saavad angiotensiini retseptorite blokaatoreid, võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Soovitav on selle seisundi korrigeerimine enne Amlodipine/Valsartan Sandoze manustamist või hoolikas meditsiiniline jälgimine ravi alustamise ajal.

Hüpotensiooni tekkimisel Amlodipine/Valsartan Sandozega tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni 0,9% naatriumkloriidi lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

##### Hüperkaleemia

Kaaliumipreparaatide, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ning kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimite (hepariin jt) kasutamisel koos Amlodipine/Valsartan Sandozega tuleb olla ettevaatlik ning jälgida sagedasti kaaliumi taset.

##### Neeruarteri stenoos

Amlodipine/Valsartan Sandozt tuleb kasutada ettevaatusega hüpertensiooni raviks ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, sest neil võib suurened vere uurea- ja seerumi kreatiniinisaldus.

##### Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid amlodipiini/valsartaani kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

##### Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Amlodipine/Valsartan Sandoze manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg.

##### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei ole vaja Amlodipine/Valsartan Sandoze annust muuta. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel tuleb jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset.

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi.

### Angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on esinenud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele paistetust. Mõnedel neist patsientidest oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb Amlodipine/Valsartan Sandoze kasutamine koheselt lõpetada ja seda ei tohi uuesti määrata.

### Südamepuudulikkus / müokardiinfarktjärgne seisund

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul. Südamepuudulikkusega või müokardiinfarktjärgsetel patsientidel peab alati hindama neerufunktsiooni.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (*New York Heart Association Classification*, New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioon) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb südame paispuudulikkusega patsientidel kasutada ettevaatusega, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarjuhtude riski ja suremust.

### Aordi- ja mitraalklapi stenoos

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema mitraalklapi stenoosiga või märkimisväärse, kuid mitte kõrgema astme aordistenoosiga patsientide ravimisel.

### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Amlodipiini/valsartaani ei ole uuritud teistel patsientidel kui hüpertensioonihaigetel.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Kombinatsioonile iseloomulikud koostoimed

Amlodipiini/valsartaani ja teiste ravimitega ei ole ravimite koostoime uuringuid läbi viidud.

### Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

#### *Teised antihüpertensiivsed ained*

Tavaliselt kasutatavad antihüpertensiivsed ained (nt alfablokaatorid, diureetikumid) ja teised ravimid, mis võivad põhjustada hüpotensivseid kõrvaltoimeid (nt tritsükklilised antidepressandid,

alfablokaatorid eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks) võivad suurendada kombinatsiooni antihüpertensiivset toimet.

#### Amlodipiiniga seotud koostoimed

##### *Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

##### *Greipfruut või greipfruudimahla*

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav kuna see võib põhjustada mõnedel patsientidel amlodipiini biosaadavuse suurenemist, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

##### *Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik*

##### *CYP3A4 inhibiitorid*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

##### *CYP3A4 indutseerijad (antikonvulsandid [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon], rifampitsiin, liht-naistepuna)*

Teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega koosmanustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon muutuda. Seega tuleb jälgida vererõhku ja kaaluda annuse kohandamist nii ravi ajal tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, liht-naistepuna), kui ka pärast seda.

##### *Simvastatiin*

10 mg amlodipiini korduval koosmanustamisel 80 mg simvastatiiniga oli tulemuseks simvastatiini ekspositsiooni suurenemine 77%, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

##### *Dantroleen (infusioon)*

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmia ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

##### *Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel*

##### *Muud*

Kliinilistes koostoime uuringutes amlodipiin ei mõjutanud atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

#### Valsartaaniga seotud koostoimed

##### *Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

##### *Liitium*

Liitiumi samaaegsel kasutamisel koos AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptorite antagonistide, sh valsartaaniga on esinenud seerumi liitiumikontsentratsioonide pöörduvat tõusu ja toksilisust. Seetõttu on samaaegsel kasutamisel soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset. Kui kasutatakse ka diureetikumi, siis võib liitiumi toksilisuse risk koos Amlodipine/Valsartan Sandozega kooskasutamisel eeldatavalt veelgi tõusta.

##### *Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained*

Kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamisel koos valsartaaniga on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.

##### *Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik*

*Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüültsüülhappe (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d*

Angiotensiin II antagonistide samaaegsel manustamisel koos MSPVA-dega võib antihüpertensiivne toime väheneda. Lisaks sellele võib angiotensiin II antagonistide ja MSPVA-de samaaegsel kasutamisel suurenda neerufunktsiooni languse ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemise risk. Seetõttu on ravi alguses vajalik neerufunktsiooni jälgimine, samuti patsiendi piisav hüdratsioon.

*Tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitorid (ritonaviir)*

Inimese maksakoel läbi viidud *in vitro* uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.

*Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARB-ide, ACE inhibiitorite või aliskireeniga*

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonraviga ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteerapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

*Muud*

Valsartaani monoteerapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainetega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

#### *Amlodipiin*

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Kasutamine raseduse ajal on soovitatav üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigusega kaasneb suurem oht emale ja lootele.

#### *Valsartaan*

Angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRA-d) ei ole soovitatav kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
---

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse tekkimise ohu kohta pärast ACE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole võimaldanud järeldusi teha; riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRA-de) kasutamisega seotud ohu kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, võib samasuguseid ohte esineda ka selle ravimirühma puhul. Kui ravi jätkamist AIIRA-ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga.

AIIRA-de kasutamine teisel ja kolmandal trimestril tekitab teadaolevalt toksilisust inimese lootel (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdramnioos, kolju aeglasem luustumine) ja vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-sid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav kontrollida ultraheliuuringul neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

## Imetamine

### *Valsartaan*

Puuduvad andmed valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal. Seetõttu ei soovitata valsartaani imetamise ajal kasutada. Üle tuleb minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu või enneaegselt sündinud lapse imetamisel.

### *Amlodipiin*

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Otsus, kas jätkata/katkestada imetamine või kas jätkata/katkestada ravi amlodipiiniga, tuleb teha arvestades imetamise kasulikkust lapsele ning amlodipiini ravi vajadust emale.

## Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud amlodipiini/valsartaaniga.

### *Valsartaan*

Valsartaan ei oma kahjulikku mõju isaste või emaste rottide reproduktiivsele võimele suukaudsete annustega kuni 200 mg/kg ööpäevas. See annus on 6 korda suurem kui maksimaalne inimesele soovitatud annus mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg ööpäevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

### *Amlodipiin*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati kahjulikku toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiendid, kes võtavad Amlodipine/Valsartan Sandozt peavad autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestama sellega, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida pearinglus või väsimus.

Amlodipiin võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib see mõjutada reaktsioonivõimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Amlodipiini/valsartaani ohutust on hinnatud viies kontrollrühmaga kliinilises uuringus, kus osales 5175 patsienti, kellest 2613 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiiniga. Kõige sagedamini ilmnedid või kõige märkimisväärsamad või raskemad olid järgmised kõrvaltoimed: ninaneelupõletik, gripp, ülitundlikkus, peavalu, minestus, ortostaatiline hüpotensioon, tursed, pehme turse, näo turse, perifeerne turse, väsimus, õhetus, asteenia ja kuumahood.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimeid järjestatakse vastavalt nende esinemissagedusele alljärgneva kokkuleppe alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Amlodipiin/ valsartaan	Amlodipiin	Valsartaan
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ninaneelupõletik	Sage	--	--
	Gripp	Sage	--	--
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine	--	--	Teadmata
	Leukopeenia	--	Väga harv	--
	Neutropeenia	--	--	Teadmata
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Harv	Väga harv	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--
	Hüperkaltseemia	Aeg-ajalt	--	--
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--
	Hüpokaleemia	Sage	--	--
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	Aeg-ajalt	--
	Ärevus	Harv	--	--
	Unetus / unehäired	--	Aeg-ajalt	--
	Meeleolu kõikumised	--	Aeg-ajalt	--
	Segasusseisund	--	Harv	--
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--
	Pearinglus	Aeg-ajalt	Sage	--
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt	--	--
	Düsgeusia	--	Aeg-ajalt	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--
	Peavalu	Sage	Sage	--
	Hüpertoonia	--	Väga harv	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	--	Väga harv	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--
	Minestus	--	Aeg-ajalt	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--
	Hüpesteesia	--	Aeg-ajalt	--
Silma kahjustused	Nägemishäired	Harv	Aeg-ajalt	--
	Nägemiskahjustus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Harv	Aeg-ajalt	--
	Peapööritus	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepekslemine	Aeg-ajalt	Sage	--
	Minestus	Harv	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--
	Rütmihäired (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--

Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--
	Hüpotensioon	Harv	Aeg-ajalt	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt
	Düspnoe	--	Aeg-ajalt	--
	Farüngolarüingealne valu	Aeg-ajalt	--	--
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, valu ülakõhus	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Sooletegevuse muutus	--	Aeg-ajalt	--
	Kõhukinnisus	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Düspepsia	--	Aeg-ajalt	--
	Gastriit	--	Väga harv	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--
	Pankreatiit	--	Väga harv	--
	Oksendamine	--	Aeg-ajalt	--
	Maksa ja sapiteede häired	Maksafunktsiooni analüüside ebanormaalsus, sh bilirubiini sisalduse tõus veres	--	Väga harv*
Hepatiit		--	Väga harv	--
Intrahepaatiline kolestaas, ikterus		--	Väga harv	--
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata
	Villiline dermatiit	--	--	Teadmata
	Erüteem	Aeg-ajalt	--	--
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--
	Eksanteem	Harv	Aeg-ajalt	--
	Liighigistamine	Harv	Aeg-ajalt	--
	Fotosensitiivsusreaktsioon	--	Aeg-ajalt	--
	Pruuritus	Harv	Aeg-ajalt	Teadmata
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--
	Urtikaaria ja muud lööbe vormid	--	Väga harv	--
	Eksfoliatiivne dermatiit	--	Väga harv	--
	Stevensi-Johnsoni sündroom	--	Väga harv	--
Quincke ödeem	--	Väga harv	--	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Liigeste tursed	Aeg-ajalt	--	--
	Lihasspasm	Harv	Aeg-ajalt	--
	Müalgia	--	Aeg-ajalt	Teadmata
	Hüppeliigese turse	--	Sage	--
	Raskustunne	Harv	--	--
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinitaseme tõus	--	--	Teadmata
	Urineerimishäire	--	Aeg-ajalt	--
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--
	Sage urineerimine	Harv	Aeg-ajalt	--
	Polüuuria	Harv	--	--
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata
Reproduktiivse	Impotentsus	--	Aeg-ajalt	--

süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäire	Harv	--	--
	Günekomastia	--	Aeg-ajalt	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt	--
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	--	Aeg-ajalt	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt
	Näo turse	Sage	--	--
	Õhetus, kuumahood	Sage	--	--
	Mittekardiaalne rindkerevalu	--	Aeg-ajalt	--
	Ödeem	Sage	Sage	--
	Perifeerne ödeem	Sage	--	--
	Valu	--	Aeg-ajalt	--
„Lohuga“ ödeem	Sage	--	--	
Uuringud	Vere kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata
	Kehakaalu tõus	--	Aeg-ajalt	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--

\*enamasti koos kolestaasiga

#### Lisateave kombinatsiooni kohta

Amlodipiini teadaolev kõrvaltoime, perifeerne turse, esines amlodipiin/valsartaan kombinatsiooni kasutamisel vähemal määral kui ainult amlodipiini kasutamisel. Topeltpimedates kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli perifeerse turse esinemissagedus järgmine:

% patsientidest, kellel esines perifeerne turse		Valsartaan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipiin (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

Keskmiselt esines perifeerset turset amlodipiin/valsartaan kombinatsiooni kõikide annuste kasutamisel 5,1% patsientidest.

#### Lisateave üksikomponentide kohta

Üksikomponentide puhul (amlodipiin või valsartaan) eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka amlodipiini või valsartaani võimalikeks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

#### Amlodipiin

*Sage*

unisus, pearinglus, palpitatsioonid, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse.

*Aeg-ajalt*

unetus, meeleolu muutused (sh ärevus), depressioon, treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, nägemishäired (sh diploopia), tinnitus, hüpotensioon, düspnoe, nohu, oksendamine, düspepsia, alopeetsia, purpur, naha värvuse muutused, liighigistamine, sügelus, eksanteem, lihasvalu, lihaskrambid, valu, urineerimishäire, sagenenud urineerimine, impotentsus, günekomastia, valu rindkeres, üldine halb enesetunne, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

*Harv*

segasusseisund.

*Väga harv*

leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, allergilised reaktsioonid, hüperglükeemia, hüpertoonia, perifeerne neuropaatia, müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus), vaskuliit, pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia, hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse tõus\*, angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke'i ödeem, valgustundlikkus.

*Teadmata*

toksiline epidermaalne nekrolüüs.

\*enamasti koos kolestaasiga

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

#### Valsartaan

##### *Teadmata*

hemoglobiinitaseme langus, hematokriti langus, neutropeenia, trombotsütopeenia, seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse tõus, sh bilirubiini taseme tõus seerumis, neerupuudulikkus ja neerukahjustus, seerumi kreatiniinisalduse tõus, angioödem, lihasvalu, vaskuliit, ülitundlikkus, sh seerumtõbi.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9. Üleannustamine**

#### Sümptomid

Amlodipiini/valsartaani üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektoorne tahhükardia. Kirjeldatud on väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sh surmaga lõppevat šokki.

#### Ravi

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini sisse võtmist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipine/Valsartan Sandoze üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südameveresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sage monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

Valsartaan ja amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsi teel eemaldatavad.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; angiotensiin II retseptori blokaatorite kombinatsioonid, angiotensiin II retseptori blokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB01.

Amlodipine/Valsartan Sandoz sisaldab kahte antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toimemehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II retseptori blokaatorite ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime, mille tulemusena saavutatakse suurem vererõhu langus kui kummagi ravimi eraldi kasutamisel.

#### Amlodipiin/valsartaan

Amlodipiini ja valsartaani kombinatsiooni terapeutiline annusevahemik kutsub esile annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi.

*Platseebokontrolliga uuringud*

Kahes platseebokontrolliga uuringus said amlodipiini/valsartaani üks kord ööpäevas üle 1400 hüpertensiooniga patsiendi. Uuringusse kaasati kerge kuni mõõduka tuisistumata essentsiaalse hüpertensiooniga täiskasvanud (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk  $\geq 95$  ja  $< 110$  mmHg). Uuringusse ei kaasatud kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiente (südamepuudulikkus, I tüüpi diabeet ja halvasti ravile alluv II tüüpi diabeet ning anamneesis viimase aasta jooksul esinenud müokardiinfarkt või insult).

*Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringud patsientidel, kellel puudus ravivastus monoterapiale*

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk  $< 90$  mmHg uuringu lõppedes) 75% amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest ja 62% amlodipiini/valsartaani 5 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 160 mg valsartaani kasutamisel) võrreldes 53%-ga patsientide seas, kes jätkasid valsartaani 160 mg annuse kasutamist. Amlodipiini 10 mg ja 5 mg lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg võrra võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 160 mg valsartaani võtmist.

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimi kontrolliga paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk  $< 90$  mmHg uuringu lõppedes) 78% amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 10 mg amplopidiini kasutamisel) võrreldes 67%-ga patsientide seas, kes jätkasid amlodipiini 10 mg annuse kasutamist. 160 mg valsartaani lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 2,9/2,1 mmHg võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 10 mg amlodipiini võtmist.

Amlodipiini/valsartaani uuriti ka aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus, kus osales 130 hüpertensivset patsienti keskmise istuvas asendis mõõdetud diastoolse vererõhuga  $\geq 110$  mmHg ja  $< 120$  mmHg. Selles uuringus (vererõhu algväärtus 171/113 mmHg) viis amlodipiini/valsartaani manustamine (esialgu annuses 5 mg/160 mg, mida suurendati 10 mg/160 mg-ni) istuvas asendis mõõdetud vererõhu languseni 36/29 mmHg võrra. Võrdlusravimi lisinopriili/hüdroklorotiasiidi (esialgu annuses 10 mg/12,5 mg, mida suurendati 20 mg/12,5 mg-ni) puhul täheldatud vererõhu langus oli 32/28 mmHg.

Kahes pikaajalises jätku-uuringus püsis amlodipiini/valsartaani toime ühe aasta jooksul. Amlodipiin/valsartaan-ravi järsk lõpetamine ei kutsu esile vererõhu kiiret tõusu.

Vanus, sugu, rass ega kehamassi indeks ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) ei mõjutanud ravivastust amlodipiin/valsartaanile.

Amlodipiini/valsartaani ei ole uuritud teistel patsientidel kui hüpertensiooniga. Valsartaani on uuritud müokardiinfarkti järgselt ja südamepuudulikkusega patsientidel. Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haiguse korral.

### Amlodipiin

Amlodipiin/valsartaani amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta  $dP/dt$ -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotroopset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

#### *Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel*

Uuemate medikamentoosse ravi meetodite võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT): amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravimina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või üle selle ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (>6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist) või tõestust muu ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse kohta (üldskoor 51,5%), 2. tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli <35 mg/dL või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid letaalne koronaartõbi või mitteletaalne müokardiinfarkt. Oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel puudus: RR 0,98, 95% usaldusvahemik (0,90...1,07),  $p=0,65$ . Teiseste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusvahemik (1,25...1,52),  $p<0,001$ ]. Sellele vaatamata puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96 95% usaldusvahemik (0,89...1,02),  $p=0,20$ .

#### Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet  $AT_1$ -retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud  $AT_1$ -retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse suurenemine plasmas võib stimuleerida blokeerimata  $AT_2$ -retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab  $AT_1$ -retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime  $AT_1$ -retseptoritele ja tal on tunduvalt (ligikaudu 20 000 korda) suurem afiinsus  $AT_1$ -retseptorite suhtes kui  $AT_2$ -retseptorite suhtes.

Valsartaan ei inhibeerii angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lagundab bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiini konverteerivale ensüümile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et

angiotensiin II antagonistid põhjustaksid kõha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva kõha esinemissagedus märkimisväärselt ( $p < 0,05$ ) väiksem kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% ja 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel oli anamneesis AKE inhibiitorravi ajal esinenud kuiv kõha, tekkis kõha 19,5% valsartaani saanud patsientidest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5%-ga AKE inhibiitorit saanud patsientidel ( $p < 0,05$ ). Valsartaan ei seondu ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ioonkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabub maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga ja püsib pikaajalise ravi ajal. Valsartaani ravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögi-hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvalnähte.

#### Muud: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiini retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiini retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiini retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Lineaarsus

Amlodipiinil ja valsartaanil on lineaarne farmakokineetika.

### Amlodipiin/valsartaan

Pärast amlodipiini/valsartaani suukaudset manustamist saabub valsartaani ja amlodipiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas vastavalt 3 ja 6...8 tunni möödudes. Amlodipiini/valsartaani imendumise kiirus ja ulatus on samaväärsed eraldi tablettidena manustatud valsartaani ja amlodipiini biosaadavusega.

### Amlodipiin

*Imendumine*

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

#### *Jaotumine*

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast toimeainest on seondunud plasmavalkudega.

#### *Biotransformatsioon*

Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

#### *Eritumine*

Amlodipiini eliminatsioon plasmas on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast pidevat manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

#### Valsartaan

##### *Imendumine*

Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ligikaudu 50%, kuigi alates ligikaudu 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

##### *Jaotumine*

Veenisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

##### *Biotransformatsioon*

Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult ligikaudu 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

##### *Eritumine*

Valsartaanil on multieksponentsiaalne kineetika ( $t_{1/2\alpha} < 1$  t ja  $t_{1/2\beta}$  ligikaudu 9 t). Valsartaan eritub muutumatu toimeaine kujul peamiselt rooja (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest). Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

#### Patsientide erirühmad

##### Lapsed (alla 18-aastased)

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

##### Eakad (65-aastased või vanemad)

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

##### Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

### Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Maksahaigusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Amlodipiin/valsartaan*

Võimaliku kliinilise tähtsusega loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed olid järgmised:

isastel rottidel täheldati näärmelise mao põletiku patohistoloogilisi tunnuseid annuste puhul, mis olid ligikaudu 1,9 (valsartaan) ja 2,6 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Suuremate annuste puhul täheldati nii emastel kui isastel rottidel maolimaskesta haavandeid ja erosioone. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Neerude tubulaarse basofiilia/hüalinisatsiooni, dilatatsiooni ja silindrite, samuti lümfotsütaarse interstitsiaalse põletiku ja arterioolide mediaalse hüpertroofia esinemissageduse ja raskuse suurenemist täheldati annuste puhul, mis olid 8...13 (valsartaan) ja 7...8 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Embrüo/loote arengu uuringus rottidel täheldati kusejuha laienemist, rinnakulülide väärarenguid ja esikäpa luustumata faalankseid sagedamini annuste puhul, mis olid ligikaudu 12 (valsartaan) ja 10 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Kusejuhade laienemist täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 12 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg). Selles uuringus täheldati vaid minimaalseid emaslooma mürgistuse tunnuseid (mõõdukas kehakaalu langus). Mõju arengule puudus kliinilisest ekspositsioonist (põhineb AUC-l) 3 (valsartaan) ja 4 (amlodipiin) korda suuremate väärtuste puhul.

Üksikkomponentide puhul ei ole täheldatud mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet.

### *Amlodipiin*

#### Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktiivsusuuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) poegimise aja edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

#### Kahjulik toime fertiilsusele

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

#### Kartsinogenees, mutogenees

Kahe aasta vältel amlodipiini (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad ööpäeva annustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) söödaga saanud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### *Valsartaan*

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg ööpäevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnes järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg ööpäevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehamassi kg kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene vere jääklämmastiku suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ning basofiilia isasloomadel). Need rottidel kasutatud annused (200 ja 600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad valsartaani maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas 60 kg kaaluval patsiendil).

Küünisahvidel tekkisid võrreldavatel annustel sarnased muutused, kuigi raskemad, eelkõige neerudes. Neerukahjustused kulgesid koos urea ja kreatiini kontsentratsiooni tõusuga kuni nefropaatiani.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude juksta-glomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Inimestel kasutatavate valsartaani annuste puhul ei ole neerude juksta-glomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos,  
krospovidoon,  
veevaba kolloidne ränidioksiid,  
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

*Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid*  
*Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid*  
hüpromelloos,  
titaandioksiid (E171),  
kollane raudoksiid (E172),  
makrogool 4000,  
talk.

*Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid*  
hüpromelloos,  
titaandioksiid (E171),  
kollane raudoksiid (E172),  
punane raudoksiid (E172),  
makrogool 4000,

talk.

## **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3. Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC-blisterpakendid. Ühes blisterpakendis on 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Pakendi suurused: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti ja hulgipakendis 280 (4 x 70 või 20 x 14) õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC / PVDC ühekordse annusega perforeeritud blisterpakendid. Ühes blisterpakendis on 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused: 56, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg: 911516  
Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg: 911616  
Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg: 911716

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2021