

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten
Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten
Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 80 mg valsartan.
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 160 mg valsartan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Donkergele, ronde, filmomhulde tablet met afgeschuinde randen, met de opdruk 'NVR' aan de ene zijde en 'NV' aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 8,20 mm.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Donkergele, ellipsvormige, filmomhulde tablet met afgeschuinde randen, met de opdruk 'NVR' aan de ene zijde en 'ECE' aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 14,2 mm x 5,7 mm

Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ellipsvormige, filmomhulde tablet met afgeschuinde randen, met de opdruk 'NVR' aan de ene zijde en 'UIC' aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 14,2 mm x 5,7 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Amlodipine/Valsartan Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht door amlodipine of valsartan monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Amlodipine/Valsartan Sandoz is één tablet per dag.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 5 mg of valsartan 80 mg alleen.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 5 mg of valsartan 160 mg alleen.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg kan toegediend worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle wordt gebracht met amlodipine 10 mg of valsartan 160 mg alleen of met Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg.

Amlodipine/Valsartan Sandoz kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

Individuele dosistitratie met de componenten (bv. amlodipine en valsartan) wordt aanbevolen voordat wordt overgeschakeld op de vaste dosiscombinatie. Wanneer het klinisch verantwoord is, mag directe verandering van monotherapie naar vaste dosiscombinatie worden overwogen.

Voor het gemak kunnen patiënten die valsartan en amlodipine krijgen in afzonderlijke tabletten/capsules, overgezet worden op Amlodipine/Valsartan Sandoz dat dezelfde dosiscomponenten bevat.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Een aanpassing van de dosis is niet vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Controle van kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij matige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Amlodipine/Valsartan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Amlodipine/Valsartan Sandoz aan patiënten met leverinsufficiëntie of met obstructieve galaandoeningen wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de aanbevolen maximale dosis 80 mg valsartan. Er is geen doseringsadvies voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) met leverinsufficiëntie op amlodipine of Amlodipine/Valsartan Sandoz, moet de laagste beschikbare dosis van respectievelijk amlodipine (als monotherapie) of van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij oudere patiënten is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosis. Bij overzetten van daarvoor in aanmerking komende oudere hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) op amlodipine of Amlodipine/Valsartan Sandoz, moet de laagste beschikbare dosis van respectievelijk amlodipine (als monotherapie) of van de amlodipinecomponent worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Amlodipine/Valsartan Sandoz bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om Amlodipine/Valsartan Sandoz met een beetje water in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestasis.
- Gelijktijdig gebruik van Amlodipine/Valsartan Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.5 en 5.1).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bv. obstructieve hypertrofische cardiomyopathie en ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's). Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt worden, en moet zo nodig worden begonnen met een alternatieve behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie werd waargenomen bij 0,4% van de patiënten met ongecompliceerde hypertensie die behandeld werden met amlodipine/valsartan in placebogecontroleerde studies. Bij

patiënten met een geactiveerd renine-angiotensinesysteem (zoals patiënten met volume- en/of zoutdepletie die hoge doses diuretica krijgen) die angiotensine receptorblokkers krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden. Verbetering van deze toestand alvorens Amlodipine/Valsartan Sandoz toe te dienen of nauwkeurig medisch toezicht bij het starten van de behandeling zijn aanbevolen.

Als hypotensie optreedt met Amlodipine/Valsartan Sandoz, moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en moet er indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale natriumchlorideoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangende middelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte verhogen (heparine, enz.) moet met voorzichtigheid en met frequente controle van de kaliumspiegels worden uitgevoerd.

Nierarteriestenose

Amlodipine/Valsartan Sandoz moet met voorzichtigheid worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier, omdat ureum in het bloed en serum creatinine kunnen toenemen bij deze patiënten.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van amlodipine/valsartan bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden. De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsadvies vastgesteld. Uiterste voorzichtigheid moet in acht genomen worden wanneer Amlodipine/Valsartan Sandoz wordt toegediend aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie of met obstructieve aandoeningen van de galwegen.

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de aanbevolen maximale dosis 80 mg valsartan.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van Amlodipine/Valsartan Sandoz is niet vereist voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR >30 ml/min/1,73 m²). Controle van kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij matige nierinsufficiëntie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine-II-antagonist valsartan, omdat hun renine-angiotensinesysteem is aangetast door de onderliggende ziekte.

Angio-oedeem

Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis, die obstructie van de luchtweg en/of zwelling van het gelaat, de lippen, farynx en/of tong veroorzaakt, werd gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld. Sommige van deze patiënten vertoonden voorafgaand angio-oedeem bij gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief ACE-remmers. Amlodipine/Valsartan Sandoz moet daarom onmiddellijk worden gestopt bij patiënten die angio-oedeem ontwikkelen en mag niet opnieuw worden toegediend.

Hartfalen/post-myocardinfarct

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met ACE-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) met acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan. De evaluatie van patiënten met hartfalen of post-myocardinfarct moet altijd een bepaling van de nierfunctie omvatten.

In een langetermijn-, placebogecontroleerde studie (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische etiologie, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en overlijden.

Stenose van de aorta en de mitralisklep

Net als bij alle vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid nodig bij patiënten die lijden aan stenose van de mitralisklep of significante, niet-ernstige stenose van de aorta.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en ARB's mogen niet gelijktijdig worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Amlodipine/valsartan is niet bestudeerd bij een andere patiëntenpopulatie dan bij patiënten met hypertensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die vaak in combinatie voorkomen

Er werden geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met amlodipine/valsartan en andere geneesmiddelen.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Andere antihypertensiva

Vaak gebruikte antihypertensiva (bv. alfablokkers, diuretica) en andere geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, alfablokkers voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie) kunnen het antihypertensieve effect van de combinatie verhogen.

Interacties met amlodipine

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Pompelmoes en pompelmoessap

Toediening van amlodipine met pompelmoes of pompelmoessap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

CYP3A4-remmers

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erythromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem), kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

CYP3A4-inductoren (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, Hypericum perforatum)

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *hypericum perforatum*).

Simvastatine

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Dantroleen (infuus)

Bij dieren worden dodelijk ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers, zoals amlodipine, te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

Overige

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Interacties met valsartan

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Een reversibele toename van de lithiumconcentraties in serum en van de toxiciteit van lithium werd waargenomen bij toediening van lithium en angiotensine converterende enzymremmers of angiotensine-II-receptorantagonisten, inclusief valsartan. Derhalve wordt bij gelijktijdig gebruik het zorgvuldig bewaken van de serumlithiumconcentraties aanbevolen. Als ook een diureticum wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk verder worden verhoogd met Amlodipine/Valsartan Sandoz.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten en andere stoffen die het kaliumgehalte kunnen verhogen

Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt, wordt voorgeschreven in combinatie met valsartan, wordt controle van de kaliumplasma'spiegels aangeraden.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's

Wanneer angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig met NSAID's worden toegediend, kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Bovendien kan het gelijktijdige gebruik van angiotensine-II-antagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico of verslechtering van de nierfunctie en een stijging van de serumkaliumspiegel. Daarom wordt controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling aanbevolen, evenals voldoende hydratatie van de patiënt.

Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)

De resultaten van een *in vitro* studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.

Dubbele blokkade van het RAAS met ARB's, ACE-remmers of aliskiren

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

Overige

Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit de uitkomsten van epidemiologisch onderzoek naar het risico op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen er bij deze klasse van geneesmiddelen vergelijkbare risico's bestaan. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt worden, en moet zo nodig worden begonnen met een alternatieve behandeling.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester humane fetotoxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnne, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder AIIRA's hebben gebruikt, moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Valsartan

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van valsartan tijdens de borstvoeding, wordt het gebruik van valsartan niet aanbevolen; andere behandelingen, waarvan het

veiligheidsprofiel beter is vastgesteld, verdienen de voorkeur, vooral tijdens de borstvoedingsperiode bij pasgeborenen of te vroeg geboren.

Amlodipine

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. Bij de beslissing om borstvoeding voort te zetten/stop te zetten of de behandeling met amlodipine voort te zetten/te onderbreken moet rekening worden gehouden met de gunstige effecten van borstvoeding voor het kind en de gunstige effecten van een behandeling met amlodipine voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken over vruchtbaarheid met amlodipine/valsartan.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen bijwerkingen op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximale aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gemeld. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één studie bij ratten werden bijwerkingen op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die Amlodipine/Valsartan Sandoz innemen en die een voertuig besturen of een machine bedienen, moeten er rekening mee houden dat er af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

Amlodipine kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht tot matig beïnvloeden. Als patiënten die amlodipine gebruiken, last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van amlodipine/valsartan is beoordeeld in vijf gecontroleerde klinische studies met 5.175 patiënten, 2.613 van hen kregen valsartan in combinatie met amlodipine. De volgende bijwerkingen werden het vaakst gemeld of waren het meest significant of ernstig: nasofaryngitis, influenza, overgevoeligheid, hoofdpijn, syncope, orthostatische hypotensie, oedeem, pitting-oedeem, oedeem in het gezicht, perifeer oedeem, vermoeidheid, blozen, asthenie en opvliegers.

Getabelleerde lijst met bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Amlodipine/ Valsartan	Amlodipine	Valsartan
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak	--	--
	Influenza	Vaak	--	--
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemoglobine en hematocriet verlaagd	--	--	Frequentie onbekend
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--
	Neutropenie	--	--	Frequentie onbekend
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Frequentie onbekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden	Zeer zelden	Frequentie onbekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--
	Hyperlipidemie	Soms	--	--
	Hyperuricemie	Soms	--	--
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--
	Hyponatriëmie	Soms	--	--
Psychische stoornissen	Depressie	--	Soms	--
	Angst	Zelden	--	--
	Insomnia/slaapstoornissen	--	Soms	--
	Stemmingswisseling	--	Soms	--
	Verwardheid	--	Zelden	--
Zenuwstelselaandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--
	Duizeligheid	Soms	Vaak	--
	Posturale duizeligheid	Soms	--	--
	Dysgeusie	--	Soms	--
	Extrapiramidaal syndroom	--	Frequentie onbekend	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--
	Perifere neuropathie, neuropathie	--	Zeer zelden	--
	Somnolentie	Soms	Vaak	--
	Syncope	--	Soms	--
	Tremor	--	Soms	--
	Hypo-esthesie	--	Soms	--
	Oogaandoeningen	Visusstoornis	Zelden	Soms
Gezichtsvermindering		Soms	Soms	--

Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Tinnitus	Zelden	Soms	--
	Vertigo	Soms	--	Soms
Hartaandoeningen	Palpitaties	Soms	Vaak	--
	Syncope	Zelden	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--
Bloedvataandoeningen	Blozen	--	Vaak	--
	Hypotensie	Zelden	Soms	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Frequentie onbekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Soms	Zeer zelden	Soms
	Dyspneu	--	Soms	--
	Faryngolaryngeale pijn	Soms	--	--
	Rhinitis	--	Soms	--
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--
	Constipatie	Soms	--	--
	Diarree	Soms	Soms	--
	Droge mond	Soms	Soms	--
	Dyspepsie	--	Soms	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--
	Misselijkheid	Soms	Vaak	--
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--
Braken	--	Soms	--	
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctietest afwijkend, waaronder verhoging van bilirubine in het bloed	--	Zeer zelden*	Frequentie onbekend
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--
	Intrahepatische cholestasis, geelzucht	--	Zeer zelden	--
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecie	--	Soms	--
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Frequentie onbekend
	Bulleuze dermatitis	--	--	Frequentie onbekend
	Erytheem	Soms	--	--
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--
	Exantheem	Zelden	Soms	--
	Hyperhidrose	Zelden	Soms	--
	Fotosensibiliteitsreactie	--	Soms	--
	Pruritus	Zelden	Soms	Frequentie onbekend
	Purpura	--	Soms	--
	Huiduitslag	Soms	Soms	Frequentie onbekend
Verkleuring van de huid	--	Soms	--	

	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--
	Afschilferende dermatitis	--	Zeer zelden	--
	Stevens-Johnson syndroom	--	Zeer zelden	--
	Quincke-oedeem	--	Zeer zelden	--
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Soms	Soms	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--
	Spierspasmen	Zelden	Soms	--
	Myalgie	--	Soms	Frequentie onbekend
	Enkelzwelling	--	Vaak	--
	Zwaar gevoel	Zelden	--	--
Nier- en urinewegaandoeningen	Creatinine in het bloed verhoogd	--	--	Frequentie onbekend
	Urinelozingsaandoening	--	Soms	--
	Nachtelijk plassen	--	Soms	--
	Pollakisurie	Zelden	Soms	--
	Polyurie	Zelden	--	--
	Nierfalen en nierinsufficiëntie	--	--	Frequentie onbekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie	--	Soms	--
	Erectiestoornis	Zelden	--	--
	Gynecomastie	--	Soms	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	Soms	--
	Ongemak, malaise	--	Soms	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms
	Gezichtsoedeem	Vaak	--	--
	Blozen, opvliegers	Vaak	--	--
	Non-cardiale pijn op de borst	--	Soms	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--
	Perifeer oedeem	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--
Pitting-oedeem	Vaak	--	--	
Onderzoeken	Kaliumgehalte in het bloed verhoogd	--	--	Frequentie onbekend
	Gewicht toegenomen	--	Soms	--
	Gewicht afgenomen	--	Soms	--

* Meestal samenhangend met cholestasis

Aanvullende informatie over de combinatie

Perifeer oedeem, een bekende bijwerking van amlodipine, werd in het algemeen waargenomen met een lagere frequentie bij patiënten die de combinatie amlodipine/valsartan kregen dan bij hen die amlodipine alleen kregen. In dubbelblinde, gecontroleerde studies was de incidentie van perifeer oedeem naar dosering als volgt:

% patiënten met perifeer oedeem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (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	N.v.t.	N.v.t.	9,0	9,5

De gemiddelde incidentie van perifeer oedeem, gelijkwaardig gewogen over alle doseringen, was 5,1% met de combinatie valsartan/amlodipine.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Bijwerkingen die voordien werden gemeld met een van de individuele componenten (amlodipine of valsartan), kunnen eveneens mogelijke bijwerkingen zijn bij gebruik van amlodipine/valsartan, zelfs als ze niet in klinische studies of tijdens de post-marketingperiode werden waargenomen.

Amlodipine

Vaak Slaperigheid, duizeligheid, palpitaties, buikpijn, misselijkheid, zwelling van de enkel.

Soms Slapeloosheid, stemmingswisselingen (waaronder angst), depressie, tremor, dysgeusie, syncope, hypo-esthesie, visusstoornissen (waaronder diplopie), tinnitus, hypotensie, dyspneu, rhinitis, braken, dyspepsie, alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, pruritus, exantheem, myalgie, spierkrampen, pijn, urinelozingsaandoening, toegenomen urinelozingsfrequentie, impotentie, gynaecomastie, pijn op de borst, malaise, gewichtstoename, gewichtsafname.

Zelden Verwardheid.

Zeer zelden Leukocytopenie, trombocytopenie, allergische reacties, hyperglykemie, hypertonie, perifere neuropathie, myocardinfarct, aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren), vasculitis, pancreatitis, gastritis, gingiva-hyperplasie, hepatitis, geelzucht, leverenzymen verhoogd*, angio-oedeem, erythema multiforme, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, Quincke-oedeem, fotosensitiviteit.

Niet bekend Toxische epidermale necrolyse

*meestal samenhangend met cholestasis

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gemeld.

Valsartan

Frequentie onbekend Daling van hemoglobine, daling van hematocriet, neutropenie, trombocytopenie, verhoging van het serumkalium, verhoging van de leverfunctiewaarden inclusief verhoging van het serumbilirubine, nierfalen en nierinsufficiëntie, verhoging van het serumcreatinine, angio-oedeem, myalgie, vasculitis, overgevoeligheid inclusief serumziekte.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en

Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met overdosering van amlodipine/valsartan. Het belangrijkste symptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflaxtachycardie als gevolg hebben. Uitgesproken en mogelijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld.

Behandeling

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine, heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Amlodipine/Valsartan Sandoz vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urineoutput. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan nuttig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan en amlodipine worden verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem; angiotensine-II-antagonisten, combinaties; angiotensine-II-antagonisten en calciumkanaalblokkers, ATC-code: C09DB01

Amlodipine/Valsartan Sandoz combineert twee antihypertensieve componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. Amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine-II-antagonisten. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elke component afzonderlijk.

Amlodipine/Valsartan

Binnen het therapeutische dosisbereik veroorzaakt de combinatie van amlodipine en valsartan een dosisgerelateerde additieve verlaging van de bloeddruk. Het bloeddrukverlagende effect van een enkele dosis van de combinatie hield 24 uur aan.

Placebogecontroleerde studies

In twee placebogecontroleerde studies kregen meer dan 1.400 hypertensieve patiënten amlodipine/valsartan eenmaal per dag toegediend. Volwassenen met lichte tot matige ongecompliceerde essentiële hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 95 en < 110 mmHg) werden in de studies opgenomen. Patiënten met een hoog cardiovasculair risico – hartfalen, type I diabetes en type II diabetes die onvoldoende onder controle is en een voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte in het afgelopen jaar – werden uitgesloten.

Actief gecontroleerde studies bij patiënten die non-responders waren voor monotherapie

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie met parallelgroepen liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische dalbloeddruk in zittende houding < 90 mmHg aan het eind van de studie) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 160 mg valsartan. Deze normalisatie trad op bij 75% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen en bij 62% van de patiënten die amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 53% van de patiënten die 160 mg valsartan bleven nemen. De toevoeging van 10 mg en 5 mg amlodipine leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met respectievelijk 6,0/4,8 mmHg en 3,9/2,9 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 160 mg valsartan bleven nemen.

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie met parallelgroepen liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische dalbloeddruk in zittende houding < 90 mmHg aan het eind van de studie) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 10 mg amlodipine. Deze normalisatie trad op bij 78% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen, ten opzichte van 67% van de patiënten die 10 mg valsartan bleven nemen. De toevoeging van 160 mg valsartan leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met respectievelijk 2,9/2,1 mmHg, ten opzichte van patiënten die uitsluitend 10 mg amlodipine bleven nemen.

Amlodipine/valsartan werd ook bestudeerd in een actief gecontroleerde studie bij 130 hypertensieve patiënten met een gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding ≥ 110 mmHg en < 120 mmHg. In deze studie (bloeddruk bij baseline 171/113 mmHg) veroorzaakte een behandeling met amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg getitreerd naar 10 mg/160 mg een daling van de bloeddruk in zittende houding met 36/29 mmHg, in vergelijking met 32/28 mmHg voor een behandeling met lisinopril/hydrochloorthiazide 10 mg/12,5 mg getitreerd naar 20 mg/12,5 mg

In twee follow-upstudies op lange termijn bleef het effect van amlodipine/valsartan meer dan één jaar behouden. De plotselinge stopzetting van amlodipine/valsartan ging niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Leeftijd, geslacht, ras of body mass index (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) hadden geen invloed op de respons op amlodipine/valsartan.

Amlodipine/valsartan is niet bestudeerd bij een andere patiëntenpopulatie dan bij patiënten met hypertensie. Valsartan werd bestudeerd bij patiënten met post-myocardinfarct en hartfalen. Amlodipine werd bestudeerd bij patiënten met chronisch stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vaataandoeningen.

Amlodipine

De component amlodipine van amlodipine/valsartan remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische studies werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutische dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinoatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische studies waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen bijwerkingen op de electrocardiografische parameters waargenomen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam “Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandeling, met het thiazidediureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/dag, bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of eerdere beroerte

(>6 maanden vóór opname in de studie) of een geregistreeerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of op dit moment sigaretten rokend (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% versus 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon: RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De verhoogde plasmaspiegels van angiotensine II als gevolg van AT₁ receptor blokkade met valsartan kan het niet-geblokkeerde AT₂ receptor subtype stimuleren, wat het effect van de AT₁ receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking op de AT₁ receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000 maal) grotere affiniteit voor de AT₁ receptor dan voor de AT₂ receptor.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE, ook bekend als kininase II, dat angiotensine I in angiotensine II omzet en bradykinine afbreekt. Aangezien angiotensine-II-antagonisten geen effect hebben op ACE en geen potentiëring van bradykinine of 'substance P' teweegbrengen, is het onwaarschijnlijk dat ze hoesten veroorzaken. In klinische studies waarin valsartan vergeleken werd met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant ($p < 0,05$) kleiner bij patiënten behandeld met valsartan in vergelijking met degenen behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinische studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest gedurende een behandeling met een ACE-remmer, vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum toegediend kregen een hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen behandeld met een ACE-remmer ($p < 0,05$). Valsartan bindt zich niet aan hormoonreceptoren of ionkanalen die bij cardiovasculaire regulatie van belang zijn, en het blokkeert deze ook niet.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4–6 uur. Het bloeddrukverlagende effect houdt meer dan 24 uur na toediening aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2–4 weken en blijft deze behouden tijdens langetermijntherapie. Plotselinge stopzetting van valsartan is niet geassocieerd met een reboundhypertensie of andere ongewenste klinische voorvallen

Overige: dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] en VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een ARB onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en ARB's.

ACE-remmers en ARB's mogen derhalve niet gelijktijdig worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie (zie rubriek 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een ARB te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine en valsartan is lineair.

Amlodipine/Valsartan

Na orale toediening van amlodipine/valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan en amlodipine respectievelijk binnen 3 en 6-8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van amlodipine/valsartan zijn gelijk aan de biologische beschikbaarheid van valsartan en amlodipine wanneer de tabletten afzonderlijk worden toegediend.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* studies met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende actief bestanddeel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Eliminatie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2–4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutische effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie: Het steady-state distributievolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, wat erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94–97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetaboliet is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metaboliet is farmacologisch inactief.

Eliminatie: De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ u en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 u). Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderd actief bestanddeel via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Ouderen (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De

gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door nierinsufficiëntie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverziekte (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/Valsartan

In dieronderzoek werden de volgende mogelijk klinisch relevante bijwerkingen waargenomen: Histopathologische tekenen van ontsteking van de kliermaag werden waargenomen bij mannelijke ratten na blootstelling aan ongeveer 1,9 (valsartan) en 2,6 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Bij hogere blootstellingen traden ulceratie en erosie van het maagslijmvlies op bij vrouwelijke en mannelijke dieren. Vergelijkbare veranderingen werden ook waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

Een toegenomen incidentie en ernst van renale tubulaire basofilie/hyalinisatie, dilatatie en 'casts', en ook ontsteking met interstitiële lymfocyten en arteriolaire mediale hypertrofie werden waargenomen na een blootstelling aan 8-13 (valsartan) en 7-8 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Vergelijkbare veranderingen werden waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 8,5-11,0 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan).

In een embryo/foetus-ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd een verhoogde incidentie van verwijde ureters, misvormde sternbrae en niet-geossificeerde falangen van de voorpoten waargenomen na blootstellingen aan ongeveer 12 (valsartan) en 10 (amlodipine) maal de klinische doses van 160 mg valsartan en 10 mg amlodipine. Verwijde ureters werden ook waargenomen in de groep die uitsluitend valsartan kreeg (blootstelling aan 12 maal de klinische dosis van 160 mg valsartan). In deze studie waren er uitsluitend geringe tekenen van maternale toxiciteit (matige afname van het lichaamsgewicht). Het no-observed-effect-level voor ontwikkelingseffecten werd waargenomen bij 3 (valsartan) en 4 (amlodipine) maal de klinische blootstelling (gebaseerd op de AUC).

Voor de afzonderlijke componenten is er geen bewijs gevonden voor mutageniciteit, clastogeniciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een andere studie bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Studies naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau genesmiddelgerelateerde effecten.

* Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erythrocyten,

hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd bloedureumstikstof en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen zich ontwikkelden tot nefropathie met onder meer verhoogde waarden voor bloedureumstikstof en creatinine.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmomhulde tabletten

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide, geel (E172)

Macrogol 4000

Talk

Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide, geel (E172)

IJzeroxide, rood (E172)

Macrogol 4000

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Een blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten. Verpakkingsgrootten: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 280 (4x70 of 20x14) filmomhulde tabletten.

PVC/PVDC geperforeerde blisterverpakkingen met eenheidsdoses. Een blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

5mg/80mg: BE498311

5mg/160mg: BE498320

10mg/160mg: BE498337

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2016

Datum van laatste verlenging: 31 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2022