

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VALICA
5 mg + 80 mg
5 mg + 160 mg
10 mg + 160 mg
filmom obložena tableta
amlodipin + valsartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VALICA 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 6,940 mg amlodipin besilata šta odgovara 5 mg amlodipina i 80 mg valsartana.

VALICA 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 6,940 mg amlodipin besilata šta odgovara 5 mg amlodipina i 160 mg valsartana.

VALICA 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 13,880 mg amlodipin besilata šta odgovara 10 mg amlodipina i 160 mg valsartana.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

VALICA 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Tamnožuta, okrugla filmom obložena tableta s oznakom „80“ na jednoj strani te „5“ na drugoj strani.

VALICA 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Tamnožuta, ovalna filmom obložena tableta s oznakom „160“ na jednoj strani te „5“ na drugoj strani.

VALICA 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
Svijetložuta, ovalna filmom obložena tableta s oznakom „160“ na jednoj strani te „10“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.
VALICA je indicirana u odraslih osoba čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom amlodipinom ili valsartanom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka VALICA je jedna tableta na dan.

VALICA 5 mg/80 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 80 mg.

VALICA 5 mg/160 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 160 mg.

VALICA 10 mg/160 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 10 mg ili valsartanom 160 mg ili s lijekom VALICA 5 mg/160 mg.

VALICA se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza preporučuje se individualno titriranje doze sa sastojcima (tj. amlodipinom i valsartanom). Kada je klinički opravdano, može se uzeti u obzir direktni prijelaz iz monoterapije na fiksnu kombinaciju doza.

Bolesnici koji primaju valsartan i amlodipin u odvojenim tabletama/kapsulama, mogu se radi jednostavnosti prebaciti na lijek VALICA koji sadrži iste doze sastojaka.

Oštećenje bubrega

Klinički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nisu dostupni. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavati doziranje. Savjetuje se praćenje razina kalija i kreatinina kod umjerenog oštećenja bubrega.

Oštećenje jetre

VALICA je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3.).

Nužan je oprez kod primjene lijeka VALICA bolesnicima s oštećenjem jetre ili opstruktivnim bolestima žučnog sistema (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez holestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg. Preporučeno doziranje amlodipina nije utvrđeno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Prilikom prebacivanja hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uslove za liječenje (vidjeti dio 4.1.) s oštećenjem jetre na amlodipin ili lijek VALICA, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

Starije osobe (65 godina starosti ili više)

U starijih bolesnika je potreban oprez prilikom povećavanja doze. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uslove za liječenje (vidjeti dio 4.1.) na amlodipin ili lijek VALICA, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka VALICA u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Preporučuje se uzeti lijek VALICA s nešto vode.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstanci, derivate dihidropiridina, ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza ili holestaza.
- Istodobna primjena lijeka VALICA s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).

- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA - engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tokom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U placebom kontroliranim ispitivanjima, u 0,4% bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih fiksnom kombinacijom amlodipin/valsartan videna je izražena hipotenzija. U bolesnika s aktiviranim renin-angiotenzinskim sistemom (poput bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine i/ili sniženom razinom soli na visokim dozama diuretika) koji primaju blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do simptomatske hipotenzije.

Preporučuje se korigiranje ovog stanja prije primjene lijeka VALICA ili pažljiv liječnički nadzor na početku liječenja.

Ako se uz lijek VALICA pojavi hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa i po potrebi, mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti kada se krvni pritisak stabilizira.

Hiperkalijemija

Pri istodobnoj primjeni s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) nužan je oprez i često praćenje razina kalija.

Stenoza bubrežne arterije

VALICA se treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika može povisiti urea u krvi i serumski kreatinin.

Transplantacija bubrega

Do danas ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni fiksne kombinacije amlodipin/valsartan u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Oštećenje jetre

Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za doziranje nisu utvrđene. Nužan je poseban oprez kod primjene lijeka VALICA bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre ili opstruktivnim poremećajima žučnog sistema.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bezolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR >30 ml/min/1,73 m²) doziranje lijeka VALICA nije potrebno prilagođavati. Savjetuje se praćenje razina kalija i kreatinina kod umjerenog oštećenja bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti antagonistom angiotenzina II valsartanom, jer njihova primarna bolest utječe na sistem renin-angiotenzin.

Angioedem

U bolesnika koji su liječeni valsartanom prijavljena je pojava angioedema, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji uzrokuje opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usnica, ždrijela i/ili jezika. Neki od tih bolesnika imali su angioedem i ranije, s drugim lijekovima, uključujući i ACE inhibitore. Bolesnici u kojih se razvije angioedem trebaju odmah prekinuti primjenu lijeka VALICA i više ga ne smiju ponovo uzimati.

Zatajivanje srca/poslije infarkta miokarda

U podložnih pojedinaca mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije kao posljedica inhibicije reninangiotenzin-aldosteronskog sistema. U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, liječenje ACE inhibitorima i antagonistima receptora angiotenzina bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, i (rijetko) s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Slični ishodi prijavljeni su za valsartan. Evaluacija bolesnika sa zatajivanjem srca ili poslije infarkta miokarda uvijek mora uključivati i procjenu funkcije bubrega.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III. i IV. stupnja prema NYHA (New York Heart Association Classification), amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu, unatoč beznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom.

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska

Kao i sa svim drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika koji boluju od mitralne stenozе ili značajne stenozе aorte koja nije visokog stupnja.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Fiksna kombinacija amlodipin/valsartan nije ispitivana ni u jednoj drugoj populaciji bolesnika, osim u bolesnika s hipertenzijom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje su česte kod ove kombinacije

Nisu provedena ispitivanja interakcija među lijekovima s fiksnom kombinacijom amlodipin/valsartan i drugim lijekovima.

- Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Često primjenjivani antihipertenzivni lijekovi (npr. alfa-blokatori, diuretici) i drugi lijekovi koji mogu uzrokovati hipotenzivne nuspojave (npr. triciklički antidepressivi, alfa-blokatori za liječenje benigne hiperplazije prostate) mogu povećati antihipertenzivni učinak ove kombinacije.

Interakcije povezane s amlodipinom

- Istodobna primjena nije preporučena

Grejp ili sok od grejpa

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja biorasploživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog pritiska.

- Oprez potreban kod istodobne primjene

CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

CYP3A4 induktori (antikonvulzivni lijekovi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti reguliranje doze tokom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Dantrolen (infuzija)

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.

- *Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene*

Drugo

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

CYP3A4 induktori (antikonvulzivni lijekovi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti reguliranje doze tokom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Dantrolen (infuzija)

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.

- *Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene*

Drugo

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

Interakcije povezane s valsartanom

- *Istodobna primjena nije preporučena*

Litij

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tokom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan. Stoga, tokom istodobne primjene preporučuje se pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se diuretik također koristi, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati i više s lijekom VALICA.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koji sadrže kalij i ostale supstanci koje mogu povećati razine kalija

Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.

- Oprez potreban kod istodobne primjene

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAILi), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAIL-e

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s NSAIL-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i do povećanja kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Inhibitori prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir)

Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog unosnog prijenosnika OATP1B1 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu.

Dvostruka blokada RAAS s ARB-ovima, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Drugi

Kod monoterapije valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije sa sljedećim lijekovima: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

- Amlodipin

Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđen. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3.). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

- *Valsartan*

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA) se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena AIIIRA je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima receptora angiotenzina II (AIIIRA), slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIIRA-ima tokom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnionu, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je do izloženosti AIIIRA-ima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale AIIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3-7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Budući da nisu dostupne informacije o primjeni fiksne kombinacije amlodipin/valsartan tokom dojenja, stoga se lijek VALICA tokom dojenja ne preporučuje te se savjetuje alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tokom dojenja, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

Ne postoje klinička ispitivanja djelovanja fiksne kombinacije amlodipin/valsartan na plodnost.

- *Valsartan*

Valsartan nije imao štetnih učinaka na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri oralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je oralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna masa bolesnika 60 kg).

- *Amlodipin*

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađeni su štetni učinci na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Bolesnici koji uzimaju lijek VALICA i upravljaju vozilima ili rade na strojevima trebaju imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili iscrpljenost.

Amlodipin može blago ili umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost fiksne kombinacije amlodipin/valsartan je ispitivana u pet kontroliranih kliničkih ispitivanja s 5175 bolesnika, od kojih je 2613 primalo valsartan u kombinaciji s amlodipinom. Sljedeće su nuspojave nađene kao najučestalije ili kao najznačajnije ili teške: nazofaringitis, influenza, preosjetljivost, glavobolja, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edem, tjestasti edem, facijalni edem, periferni edem, umor, crvenilo uz osjećaj vrućine, astenija i navala vrućine.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti koja se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost		
		VALICA	Amlodipin	Valsartan
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	--	--
	Influenca	Često	--	--
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	--	--	Nepoznato
	Leukopenija	--	Vrlo rijetko	--
	Neutropenija	--	--	Nepoznato
	Trombocitopenija, ponekad s purpurom	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema	Preosjetljivost	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Manje često	--	--
	Hiperkalcemija	Manje često	--	--
	Hiperglikemija	--	Vrlo rijetko	--
	Hiperlipidemija	Manje često	--	--
	Hiperuricemija	Manje često	--	--
	Hipokalijemija	Često	--	--
	Hiponatrijemija	Manje često	--	--
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	--	Manje često	--
	Anksioznost	Rijetko	--	--
	Nesanica/poremećaji spavanja	--	Manje često	--
	Promjene raspoloženja	--	Manje često	--
	Konfuzija	--	Rijetko	--
Poremećaji živčanog sistema	Poremećaj koordinacije	Manje često	--	--
	Omaglica	Manje često	Često	--
	Posturalna omaglica	Manje često	--	--
	Disgeuzija	--	Manje često	--
	Ekstrapiramidni sindrom	--	Nepoznato	--
	Glavobolja	Često	Često	--
	Hipertonija	--	Vrlo rijetko	--
	Parestezija	Manje često	Manje često	--
	Periferna neuropatija, neuropatija	--	Vrlo rijetko	--
	Somnolencija	Manje često	Često	--
	Sinkopa	--	Manje	--

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost		
		VALICA	Amlodipin	Valsartan
			često	
	Tremor	--	Manje često	--
	Hipoestezija	--	Manje često	--
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Rijetko	Manje često	--
	Oštećenje vida	Manje često	Manje često	--
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Rijetko	Manje često	--
	Vrtoglavica	Manje često	--	Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često	Često	--
	Sinkopa	Rijetko	--	--
	Tahikardija	Manje često	--	--
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsku)	--	Vrlo rijetko	--
	Infarkt miokarda	--	Vrlo rijetko	--
	Crvenilo uz osjećaj vrućine	--	Često	--
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Rijetko	Manje često	--
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	--	--
	Vaskulitis	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Kašalj	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
Poremećaji dišnog sistema, prsništa i sredoprsja	Dispneja	--	Manje često	--
	Faringolaringealna bol	Manje često	--	--
	Rinitis	--	Manje često	--
	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	Manje često	Često	Manje često
Poremećaji probavnog sistema	Promijenjene navike pražnjenja crijeva	--	Manje često	--
	Konstipacija	Manje često	--	--
	Proljev	Manje često	Manje često	--
	Suha usta	Manje često	Manje često	--
	Dispepsija	--	Manje često	--
	Gastritis	--	Vrlo rijetko	--
	Hiperplazija gingive	--	Vrlo rijetko	--
	Mučnina	Manje često	Često	--
	Pankreatitis	--	Vrlo rijetko	--
	Povraćanje	--	Manje često	--
	Poremećaji jetre i žuči	Poremećeni testovi	--	Vrlo rijetko*

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost		
		VALICA	Amlodipin	Valsartan
	jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi			
	Hepatitis	--	Vrlo rijetko	--
	Intrahepatična holestaza, žutica	--	Vrlo rijetko	--
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	--	Manje često	--
	Angioedem	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Bulozni dermatitis	--	--	Nepoznato
	Eritem	Manje često	--	--
	Multiformni eritem	--	Vrlo rijetko	--
	Egzantem	Rijetko	Manje često	--
	Hiperhidroza	Rijetko	Manje često	--
	Fotosenzitivna reakcija	--	Manje često	--
	Svrbež	Rijetko	Manje često	Nepoznato
	Purpura	--	Manje često	--
	Osip	Manje često	Manje često	Nepoznato
	Promjena boje kože	--	Manje često	--
	Urtikarija i druge vrste osipa	--	Vrlo rijetko	--
	Ekfolijativni dermatitis	--	Vrlo rijetko	--
	Stevens-Johnsonov sindrom	--	Vrlo rijetko	--
	Quinckeov edem	--	Vrlo rijetko	--
Toksična epidermalna nekroliza	--	Nepoznato	--	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Manje često	Manje često	--
	Bol u leđima	Manje često	Manje često	--
	Oticanje zglobova	Manje često	--	--
	Spazam mišića	Rijetko	Manje često	--
	Mijalgija	--	Manje često	Nepoznato
	Oticanje gležnjeva	--	Često	--
	Osjećaj težine	Rijetko	--	--
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Povišen kreatinin u krvi	--	--	Nepoznato
	Poremećaj mikturicije	--	Manje često	--
	Nokturija	--	Manje često	--
	Polakiurija	Rijetko	Manje	--

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost		
		VALICA	Amlodipin	Valsartan
			često	
	Poliurija	Rijetko	--	--
	Zatajenje i oštećenje bubrega	--	--	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija	--	Manje često	--
	Eretilna disfunkcija	Rijetko	--	--
	Ginekomastija	--	Manje često	--
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Manje često	--
	Nelagoda, malaksalost	--	Manje često	--
	Umor	Često	Često	Manje često
	Facijalni edem	Često	--	--
	Crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine	Često	--	--
	Bol u prsima koja nije povezana sa srcem	--	Manje često	--
	Edem	Često	Često	--
	Periferni edem	Često	--	--
	Bol	--	Manje često	--
	Tjestasti edemi	Često	--	--
Pretrage	Povišen kalij u krvi	--	--	Nepoznato
	Povećanje tjelesne mase	--	Manje često	--
	Smanjenje tjelesne mase	--	Manje često	--

* Uglavnom upućuje na holestazu

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferni edem, kao poznata nuspojava amlodipina, općenito je opažen s nižom incidencijom u bolesnika koji su primali kombinaciju amlodipina/valsartana, nego u onih koji su primali samo amlodipin. U dvostruko slijepim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija perifernih edema po dozi bila je sljedeća:

% bolesnika koji su imali periferne edeme		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	ND	ND	9,0	9,5

Srednja vrijednost incidencije perifernih edema ravnomjerno raspoređena po svim dozama bila je 5,1% kod kombinacije amlodipin/valsartan.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave koje su ranije prijavljene s jednom od pojedinačnih komponenti (amlodipinom ili valsartanom) mogu biti i moguće nuspojave fiksne kombinacije amlodipin/valsartan, iako nisu uočene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet.

- *Amlodipin*

<i>Često</i>	Somnolencija, omaglica, palpitacije, bol u abdomenu, mučnina, oticanje gležnjeva.
<i>Manje često</i>	Nesanica, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija, tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, poremećaj vida (uključujući diplopiju), tinitus, hipotenziju, dispneju, rinitis, povraćanje, dispepsija, alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, svrbež, egzantem, mialgija, grčevi u mišićima, bol, poremećaj mikturicije, povećana učestalost mokrenja, impotencija, ginekomastija, bol u prsima, malaksalost, povećanje tjelesne mase, smanjenje tjelesne mase.
<i>Rijetko</i>	Konfuzija
<i>Vrlo rijetko</i>	Leukocitopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertonija, periferna neuropatija, infarkt miokarda, aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsku), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive, hepatitis, žutica, povišenje jetrenih enzima*, angioedem, multiformni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem, fotosenzitivnost.
<i>Nepoznato</i>	Toksična epidermalna nekroliza

* uglavnom upućuje na holestazu

Prijavljeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

Nepoznato	Snižene hemoglobina, sniženje hematokrita, neutropenija, trombocitopenija, povišenje kalija u serumu, povišenje vrijednosti jetrenih funkcija uključujući povišenje bilirubina u serumu, zatajenje i oštećenje bubrega, povišenje kreatinina u serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preosjetljivost uključujući serumske bolesti.
-----------	---

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno na ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem fiksnom kombinacijom amlodipin/valsartan. Glavni simptom predoziranja valsartanom vjerojatno je izrazita hipotenzija s omaglicom. Predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sistemska hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući faktori.

Liječenje

Ako je lijek uzet nedavno, u obzir dolazi izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Pokazano je da primjena aktivnog ugljena zdravim dobrovoljcima odmah ili do dva sata nakon ingestije amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina. Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja lijekom VALICA zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja. Vazokonstriktor može pomoći u ponovnoj uspostavi vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može pomoći u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

I valsartan i amlodipin se ne mogu ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II, kombinacije; antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09DB01

VALICA kombinira dva antihipertenzivna sastojka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog pritiska u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada skupini kalcijevih antagonista, dok valsartan pripada skupini antagonista angiotenzina II. Kombinacija ovih lijekova ima dodatni antihipertenzivni učinak, čime u većoj mjeri snižava krvni pritisak nego svaka od pojedinih komponenti samostalno.

Amlodipin/Valsartan

Kombinacija amlodipina i valsartana dovodi do dodatnog sniženja krvnog pritiska povezanog s dozom unutar terapijskog raspona doze. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze kombinacije održan je tokom 24 sata.

Placebom kontrolirana ispitivanja

Više od 1400 hipertenzivnih bolesnika primalo je fiksnu kombinaciju amlodipin/valsartan jednom dnevno u dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja. Odrasle osobe s blagom do umjerenom nekompliciranom esencijalnom hipertenzijom (srednja vrijednost dijastoličkog krvnog pritiska u sjedećem položaju ≥ 95 i < 110 mmHg) bile su uključene u ispitivanje. Bolesnici s visokim kardiovaskularnim rizicima - zatajivanje srca, tip I i loše kontrolirani tip II šećerne bolesti, kao i s infarktom miokarda ili moždanim udarom unutar godinu dana u anamnezi - bili su isključeni iz ispitivanja.

Aktivno kontrolirana ispitivanja u bolesnika koji nisu odgovarali na monoterapiju

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina je u bolesnika, koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani valsartanom 160 mg, pokazalo normalizaciju krvnog pritiska (donja vrijednost dijastoličkog krvnog pritiska u sjedećem položaju < 90 mmHg na kraju

ispitivanja) u 75% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 10 mg/160 mg i 62% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 5 mg/160 mg, u usporedbi s 53% bolesnika koji su ostali na valsartanu 160 mg. Dodatak amlodipina 10 mg i 5 mg doveo je do dodatnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska za 6,0/4,8 mmHg, odnosno 3,9/2,9 mmHg, u usporedbi s bolesnicima koji su ostali samo na valsartanu 160 mg.

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina je u bolesnika, koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg, pokazalo normalizaciju krvnog pritiska (donja vrijednost dijastoličkog krvnog pritiska u sjedećem položaju <90 mmHg na kraju ispitivanja) u 78% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 10 mg/160 mg, u usporedbi s 67% bolesnika koji su ostali na amlodipinu 10 mg. Dodatak valsartana 160 mg doveo je do dodatnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska za 2,9/2,1 mmHg, u usporedbi s bolesnicima koji su ostali samo na amlodipinu 10 mg.

Fiksna kombinacija amlodipin/valsartan je također ispitivana u aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju sa 130 hipertenzivnih bolesnika sa srednjom vrijednošću dijastoličkog krvnog pritiska u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg i <120 mmHg. U tom ispitivanju (početni krvni pritisak 171/113 mmHg), liječenje fiksnom kombinacijom amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg titriranim do 10 mg/160 mg snizilo je krvni pritisak u sjedećem položaju za 36/29 mmHg, u usporedbi s 32/28 mmHg kod liječenja lizinoprilom/hidroklorotiazidom 10 mg/12,5 mg titriranim do 20 mg/12,5 mg.

U dva dugotrajna ispitivanja praćenja, učinak fiksne kombinacije amlodipin/valsartan bio je održan tokom više od jedne godine.

Nagli prekid primjene fiksne kombinacije amlodipin/valsartan nije bio povezan s naglim povišenjem krvnog pritiska.

Dob, spol, rasa ili indeks tjelesne mase (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) nisu uticali na odgovor na fiksnu kombinaciju amlodipin/valsartan.

Fiksna kombinacija amlodipin/valsartan nije ispitivana ni u jednoj drugoj populaciji bolesnika, osim u bolesnika s hipertenzijom. Valsartan je ispitivan u bolesnika nakon infarkta miokarda i u bolesnika sa zatajivanjem srca. Amlodipin je ispitivan u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Amlodipin

Amlodipinska komponenta VALICA inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je zbog direktnog relaksirajućeg učinka na glatki mišić krvnih žila, što uzrokuje smanjenje periferne vaskularne rezistencije i krvnog pritiska. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže i na dihidropiridinska i na ne-dihidropiridinska vezna mjesta. Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih iona kalcija u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije, što rezultira sniženjem krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog pritiska nisu praćena značajnim promjenama srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog doziranja.

Koncentracije u plazmi koreliraju s učinkom i u mladih i u starijih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tokom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog uticaja na dP/dt ili na krajnji dijastolički

pritisak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u zdravih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s betablokatorima u bolesnika ili s hipertenzijom ili anginom pektoris, nisu opaženi štetni učinci vezani uz elektrokardiografske parametre.

Primjena u hipertenzivnih bolesnika

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola i smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno i antilipidno liječenje u cilju sprečavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili stariji randomizirano je u terapijske skupine i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala klortalidon (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan

Valsartan je aktivan, potentan i specifičan antagonist angiotenzin II receptora pri oralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT1, odgovornu za poznata djelovanja angiotenzina II. Povišene razine angiotenzina II u plazmi, nakon blokade AT1 receptora valsartanom, mogu stimulirati neblokiran podtip AT2 receptora, što, čini se, djeluje kao protuteža učinku AT1 receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalnu agonističku aktivnost na AT1 receptor te ima znatno veći afinitet za AT1 receptor (oko 20 000 puta) nego za AT2 receptor.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, ne pojačava djelovanje bradikinina ni supstance P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljanjem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja bila je značajno (p <0,05) niža u bolesnika liječenih valsartanom, nego u onih liječenih ACE inhibitorom (2,6% naspram 7,9%). U kliničkom ispitivanju bolesnika s anamnezom suhog kašlja tokom terapije ACE inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom (p <0,05). Valsartan se ne veže niti blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog pritiska, bez uticaja na brzinu pulsa.

U većine bolesnika nastup antihipertenzivne aktivnosti počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog pritiska postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tokom ponovljene primjene, maksimalno se sniženje krvnog pritiska s bilo

kojom dozom općenito se postiže unutar 2-4 tjedna te se održava tokom dugotrajne terapije. Nagli prekid liječenja valsartanom nije bio povezan s pojavom povratne hipertenzije ili drugih klinički štetnih događaja.

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s ARB-ovima.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove.

ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4.).

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili ARB-ovima u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Linearnost

Amlodipin i valsartan pokazuju linearnu farmakokinetiku.

Amlodipin/Valsartan

Nakon oralne primjene lijeka VALICA, vršne koncentracije amlodipina i valsartana u plazmi postižu se u 3 odnosno 6-8 sati. Brzina i opseg apsorpcije lijeka VALICA jednaki su bioraspoloživosti valsartana i amlodipina kada se primjenjuju kao pojedinačne tablete.

Amlodipine

Apsorpcija: Nakon oralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se u 6-12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je izračunata između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija: Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se u otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme.

Biotransformacija: Amlodipin se u velikoj mjeri (otprilike 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita.

Eliminacija: Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s poluvijekom eliminacije od otprilike 30 do 50 sati. Stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon kontinuirane primjene tokom 7-8 dana. Mokraćom se izlučuje deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

Valsartan

Apsorpcija: Nakon oralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u 2-4 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za približno 40% i vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za približno 50%,

premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, to smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

Distribucija: Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva.

Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija: Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je identificiran hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

Eliminacija: Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ otprilike 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (približno 83% doze) i mokraćom (približno 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0, 62 l/h (otprilike 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe (65 godina ili više)

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladih i starijih bolesnika.

U starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja površine ispod krivulje (AUC) i poluvijeka eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC valsartana viša je za 70% u starijih osoba nego u mladih osoba, te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina. Kao što se i očekuje za lijek čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% ukupnog klirensa iz plazme, nije uočena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

Oštećenje jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za otprilike 40-60%. U bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom bolešću jetre, izloženost (mjereno AUC vrijednostima) valsartanu u prosjeku je dva puta veća od one u zdravih dobrovoljaca (odgovarajuće uspoređenim s obzirom na dob, spol i tjelesnu masu). U bolesnika s bolešću jetre nužan je oprez (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Amlodipin/Valsartan

Nuspojave opažene u ispitivanjima na životinjama, s mogućim kliničkim značajem, bile su sljedeće:

Histopatološki znakovi upale žljezdanog epitela želuca viđeni su u mužjaka štakora pri izloženosti od otprilike 1,9 (valsartan) i 2,6 (amlodipin) puta većima od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Pri višim izloženostima, nastale su ulceracije i erozije sluznice želuca i u ženki i u mužjaka. Slične promjene su također viđene u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8, 5-11,0 puta veća od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana).

Nađena je povećana incidencija i težina bazofilije/hijalinizacije bubrežnih tubula, dilatacija i odljeva, kao i intersticijska limfocitna upala te medijalna hipertrofija arteriola pri izloženosti 8-13 (valsartan) i 7-8 (amlodipin) puta višim od izloženosti kliničkim dozama od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Slične su promjene nađene i u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5- 11,0 puta viša od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja štakora, zamjećene su povećane incidencije dilatacije uretera, malformiranih sternebra, te neosificiranih falangi prednjih šapa pri izloženosti oko 12 (valsartan) i 10 (amlodipin) puta višoj od izloženosti kliničkim dozama od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Dilatirani ureteri također su nađeni u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 12 puta veća od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana). U ovom su ispitivanju nađeni tek skromni znakovi materinske toksičnosti (umjereno smanjenje tjelesne mase). Razina bez uočenih učinaka na razvojne poremećaje opažena je kod 3- (valsartan) i 4- (amlodipin) puta veće izloženosti od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a).

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ni karcinogenosti pojedinačnih komponenti.

Amlodipin

- Reproductivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu okota, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

- Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta* više od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali amlodipin bezilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjenja gustoće sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

- Karcinogeneza, mutageneza

Štakori i miševi koji su dvije godine primali amlodipin s hranom u koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnog doziranja od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali nikakav dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševe slična, a za štakore jednaka dvostrukoj,* najvišoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakve učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma.

* na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

Valsartan

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U štakora su doze pri kojima se javlja materinska toksičnost (600 mg/kg/dan) u posljednjim danima gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa mase i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6.). Takve doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike su 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je oralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna masa bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne mase) u štakora su uzrokovale sniženje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i dokazale promjene u hemodinamici bubrega (lagano povišen dušik iz ureje u krvi te bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Takve doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) otprilike su 6 i 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna masa bolesnika 60 kg).

U marmoseta su pri usporedivim dozama promjene bile slične iako teže, osobito u bubrezima, gdje su se promjene razvile u nefropatiju uključujući povišen dušik iz ureje u krvi i kreatinin.

Hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica također je viđena u obje vrste. Za sve se promjene smatralo da ih je uzrokovalo farmakološko djelovanje valsartana koji stvara produljenu hipotenziju, osobito u marmoseta. Kod terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

VALICA 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza
polietilen glikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
talk

VALICA 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza
polietilen glikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
talk

VALICA 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
polietilen glikol
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

oPA/Al/PVC//Al blister

Dostupno u pakiranju od 30 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

VALICA 30 x (5 mg + 80 mg) filmom obložena tableta: 04-07.3-1-6974/20 od 12.10.2021.
VALICA 30 x (5 mg + 160 mg) filmom obložena tableta: 04-07.3-1-6975/20 od 12.10.2021.
VALICA 30 x (10 mg + 160 mg) filmom obložena tableta: 04-07.3-1-6976/20 od 12.10.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

15.09.2023.godine