SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

Amlodipin/valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Tamnožute do smeđe okrugle filmom obložene tablete dimenzije 8 mm.

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Tamnožute do smeđe ovalne filmom obložena tableta, dimenzije 14,2 mm (dužina) x 5,7 mm (širina).

Amlodipin/valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
Svijetložute, ovalne, dimenzije 14,2 mm (dužina) x 5,7 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Amlodipin/valsartan Sandoz je indiciran u odraslih osoba čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom samo amlodipinom ili samo valsartanom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena doza lijeka Amlodipin/valsartan Sandoz je jedna tableta na dan.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/80 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 80 mg.

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/160 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 160 mg.

Amlodipin/valsartan Sandoz 10 mg/160 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 10 mg ili valsartanom 160 mg ili s Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/160 mg.

Amlodipin/valsartan Sandoz se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

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

Bolesnici koji primaju valsartan i amlodipin u odvojenim tabletama/kapsulama, mogu se radi jednostavnosti prebaciti na Amlodipin/valsartan Sandoz 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
Amlodipin/valsartan Sandoz je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Nužan je oprez kod primjene lijeka Amlodipin/valsartan Sandoz bolesnicima s oštećenjem jetre ili opstruktivnim bolestima žučnog sustava (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, 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 uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1), s oštećenjem jetre na amlodipin ili Amlodipin/valsartan Sandoz, 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 uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1), na amlodipin ili Amlodipin/valsartan Sandoz, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Amlodipin/valsartan Sandoz u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene
Za peroralnu primjenu.
Preporučuje se uzeti Amlodipin/valsartan Sandoz s nešto vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, derivate dihidropiridina, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza ili kolestaza.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

- Istodobna primjena lijeka Amlodipin/valsartan Sandoz s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (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 uporabi

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 tijekom 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 placebo-kontroliranim ispitivanjima, u 0,4% bolesnika s nekompliciranom hipertenzijom, liječenih kombinacijom amlodipin/valsartan, viđena je izražena hipotenzija. U bolesnika s aktiviranim renin-angiotenzinskim sustavom (poput bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine i/ili sniženom razinom soli koji uzimaju visoke doze diuretika) koji primaju blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do simptomatske hipotenzije. Preporučuje se korigiranje ovog stanja prije primjene lijeka Amlodipin/valsartan Sandoz ili pažljiv liječnički nadzor na početku liječenja.

Ako se uz Amlodipin/valsartan Sandoz pojavi hipotenzija, bolesnika treba položiti na leđa i po potrebi, mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti kada se krvni tlak 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
Amlodipin/valsartan Sandoz 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 lijeka Amlodipin/valsartan Sandoz u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Oštećenje jetre
Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek života 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 Amlodipin/valsartan Sandoz bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre ili opstruktivnim poremećajima žučnog sustava.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

Oštećenje bubrega
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR >30 ml/min/1,73 m^2) doziranje lijeka Amlodipin/valsartan Sandoz 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 sustav 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 Amlodipin/valsartan Sandoz i više ga ne smiju ponovo uzimati.

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, [uključujući valsartan] (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu valsartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Zatajivanje srca/poslije infarkta miokarda
U podložnih pojedinaca mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava 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, placebo-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 stenoze ili značajne stenoze aorte koja nije visokog stupnja.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije 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).

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

Amlodipin/valsartan Sandoz nije ispitivan 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 između lijekova amlodipin, valsartan i drugih lijekova.

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 antidepresivi, 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 bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

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 dovesti do značajnog povećanja 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 tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Simvastatin
Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina sa 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.

Takrolimus
Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

Drugo
U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao 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 tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan. Stoga, tijekom istodobne primjene preporučuje se pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se koristi diuretik, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati i više s lijekom Amlodipin/valsartan Sandoz.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koji sadrže kalij i ostale tvari 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, hiperkalijemija 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 interkacije 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 utvrđena. 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 (AIIRA) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom 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 (AIIRA), slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. 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.

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

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

Dojenčad čije su majke uzimale AIIRA-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 3 – 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluka o tome treba li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist liječenja amlodipinom za majku.

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

Valsartan
Valsartan nije imao nuspojava na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri peroralnim 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 peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina 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 uočene su nuspojave na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji uzimaju Amlodipin/valsartan Sandoz i upravljaju vozilima ili rade na strojevima trebaju imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili iscrpljenost.

Amlodipin može blago ili umjereno utjecati 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 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, influenca, preosjetljivost,

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

glavobolja, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edem, tjestasti edem, facijalni edem, periferni edem, umor, crvenilo uz osjećaj vrućine, astenija i navala vrućine.

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

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**		
		Amlodipin /valsartan	**Amlodipin**	**Valsartan**
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	--	--
	Influenca	Često	--	--
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	--	--	Nepoznato
	Leukopenija	--	Vrlo rijetko	--
	Neutropenija	--	--	Nepoznato
	Trombocitopenija, ponekad s purpurom	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	--	Vrlo rijetko	--
	Hiponatrijemija	Manje često	--	--
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	--	Manje često	--
	Anksioznost	Rijetko	--	--
	Nesanica/poremećaji spavanja	--	Manje često	--
	Promjene raspoloženja	--	Manje često	--
	Konfuzija	--	Rijetko	--
Poremećaji živčanog sustava	Poremećaj koordiancije	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 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	Palpitacije	Manje često	Često	--

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

poremećaji	Sinkopa	Rijetko	--	--
	Tahikardija	Manje često	--	--
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	--	Vrlo rijetko	--
	Infarkt miokarda	--	Vrlo rijetko	--
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	--	Često	--
	Hipotenzija	Rijetko	Manje često	--
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	--	--
	Vaskulitis	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Dispneja	--	Manje često	--
	Faringolaringealna bol	Manje često	--	--
	Rinitis	--	Manje često	--
Poremećaji probavnog sustava	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	Manje često	Često	Manje često
	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	--
	Intenstinalni angioedem	--	--	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Poremećeni testovi jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi	--	Vrlo rijetko*	Nepoznato
	Hepatitis	--	Vrlo rijetko	--
	Intrahepatična kolestaza, žutica	--	Vrlo rijetko	--
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	--	Manje često	--
	Angioedem	--	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Bulozni dermatitis	--	--	Nepoznato
	Eritem	Manje često	--	--
	Multiformni eritrem	--	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 drugi vrste osipa	--	Vrlo rijetko	--
	Eksfolijativni dermatitis	--	Vrlo rijetko	--
	Stevens-Johnsonov sindrom	--	Vrlo rijetko	--
	Quinckeov edem	--	Vrlo rijetko	--
	Toksična epidermalna nekroliza		Nepoznato	

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji mišićno-	Artralgija	Manje često	Manje često	--
	Bol u leđima	Manje često	Manje često	--
koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova	Manje često	--	--
	Spazam mišića	Rijetko	Manje često	--
	Mijalgija	--	Manje često	Nepoznato
	Oticanje gležnjeva	--	Često	--
	Osjećaj težine	Rijetko	--	--
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Povišen kreatinin u krvi	--	--	Nepoznato
	Poremećaj mikturicije	--	Manje često	--
	Nokturija	--	Manje često	--
	Polakiurija	Rijetko	Manje često	--
	Poliurija	Rijetko	--	--
	Zatajenje i oštećenje bubrega	--	--	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	--	Manje često	--
	Erektilna 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 edemi	Često	--	--
	Bol	--	Manje često	--
	Tjestasti edemi	Često	--	--
Pretrage	Povišen kalij u krvi	--	--	Nepoznato
	Povećanje tjelesne težine	--	Manje često	--
	Smanjenje tjelesne težine	--	Manje često	--

* Uglavnom upućuje na kolestazu

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferni edem, 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 kombinacije amlodipin/valsartan, iako nisu uočene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

Amlodipin

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

*uglavnom upućuje na kolestazu

Prijavljeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

Valsartan

Vrlo rijetko	Intestinalni angioedem
Nepoznato	Sniženje 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 serumsku bolest.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem s 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, prilikom primjene amlodipina.

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 čimbenici.

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

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

Amlodipin/valsartan Sandoz 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 tlaka, pod uvjetom 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 sustav, antagonisti angiotenzina II, kombinacije; antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09DB01

Amlodipin/valsartan Sandoz je kombinacija dva antihipertenzivna sastojka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka 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 tlak nego svaka od pojedinih komponenti samostalno.

Amlodipin/Valsartan
Kombinacija amlodipina i valsartana dovodi do, s dozom povezanog, dodatnog sniženja krvnog tlaka, unutar terapijskog raspona doze. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze ove kombinacije održan je tijekom 24 sata.

Placebo kontrolirana ispitivanja
Više od 1400 hipertenzivnih bolesnika primalo je kombinaciju amlodipin/valsartan jednom dnevno u dva placebo kontrolirana klinička ispitivanja. Odrasle osobe s blagom do umjerenom nekompliciranom esencijalnom hipertenzijom (srednja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka 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 tlaka (donja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju <90 mmHg na kraju ispitivanja) u 75% bolesnika liječenih kombinacijom amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg i 62% bolesnika liječenih kombinacijom amlodipin/valsartan 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 tlaka 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 tlaka (donja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju <90 mmHg na kraju ispitivanja) u 78% bolesnika liječenih kombinacijom amlodipin/valsartan 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 tlaka za 2,9/2,1 mmHg, u usporedbi s bolesnicima koji su ostali samo na amlodipinu 10 mg.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

U dva dugotrajna ispitivanja praćenja, učinak kombinacije amlodipin/valsartan bio je održan tijekom više od jedne godine. Nagli prekid primjene kombinacije amlodipin/valsartan nije bio povezan s naglim povišenjem krvnog tlaka.

Dob, spol, rasa ili indeks tjelesne mase (≥30 kg/m^2, <30 kg/m2) nisu utjecali na odgovor na amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan nije ispitivan 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 kombinacije amlodipin/valsartan inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je posljedica direktnog relaksirajućeg učinka na glatki mišić krvnih žila, što uzrokuje smanjenje periferne vaskularne rezistencije i krvnog tlaka. 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 tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka 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 bubreg, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dP/dt ili na krajnji dijastolički tlak 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 beta-blokatorima u bolesnika ili s hipertenzijom ili anginom, nisu opažene nuspojave vezane 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

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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.

Ukupno je 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih 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 za peroralnu primjenu. 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 malo 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 tijekom 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 tlaka, bez utjecaja na brzinu pulsa.

U većine bolesnika nastup antihipertenzivnog djelovanja počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tijekom ponovljene primjene, maksimalno se sniženje krvnog tlaka s bilo kojom dozom općenito se postiže unutar 2-4 tjedna te se održava tijekom dugotrajne terapije. Nagli prekid liječenja valsartanom nije bio povezan s pojavom povratne hipertenzije ili drugih klinički štetnih događaja.

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (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.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 hiperkalijemije, 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 su oboje bili numerički 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 peroralne primjene kombinacije amlodipin/valsartan, vršne koncentracije amlodipina i valsartana u plazmi postižu se u 3 odnosno 6–8 sati. Brzina i opseg apsorpcije amlodipin/valsartana jednaki su bioraspoloživosti valsartana i amlodipina kada se primjenjuju kao pojedinačne tablete.

Amlodipin
Apsorpcija: Nakon peroralne 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 otprilike 97,5% cirkulirajuće djelatne tvari 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 tijekom 7–8 dana. Mokraćom se izlučuje deset posto ishodnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

Valsartan
Apsorpcija: nakon peroralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se kroz 2–4 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za oko 40% i vršnu koncentraciju u plazmi (Cmax) za oko 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, smanjenje AUC-a nije bilo praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjena djelatna tvar. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 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 težinu). 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 oko 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.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 težine). 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
Reproduktivna 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/m^2) 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 težine bolesnika od 50 kg

Valsartan
Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog 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 težine 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 peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) 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 težina 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.

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 tvari

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete:
celuloza, mikrokristalična
krospovidon, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol 3350
talk

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete:
celuloza, mikrokristalična
krospovidon, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol 3350
talk

Amlodipin/valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmom obložene tablete
Jezgra tablete:
celuloza, mikrokristalična
krospovidon, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol 3350
talk

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

PVC/PVDC//Al blisteri
Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

OPA/Al/PVC//Al blisteri
Za ovaj lijek nisu potrebni posebni uvjeti čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC//Al blisteri: kartonska kutija koja sadrži 7, 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 filmom obloženih tableta.
OPA/Al/PVC//Al blisteri: kartonska kutija koja sadrži 7, 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/80 mg filmom obložene tablete: HR-H-354119312
Amlodipin/valsartan Sandoz 5 mg/160 mg filmom obložene tablete: HR-H-247885415
Amlodipin/valsartan Sandoz 10 mg/160 mg filmom obložene tablete: HR-H-568578266

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07.10.2026. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-

HALMED
07 - 10 - 2026
ODOBRENO