

Amlodipin/Valsartan STADA

M R (F)**STADA Nordic**

Filmdragerad tablett 10 mg/160 mg

(blekgula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med längden $14,6 \pm 0,2$ mm och bredden $6,8 \pm 0,2$ mm.)

Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet; angiotensin II-antagonister, kombinationer; angiotensin II-antagonister och kalciumantagonister

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Amlodipin

Valsartan

ATC-kod:

C09DB01

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Amlodipin/Valsartan STADA filmdragerad tablett 10 mg/160 mg, 5 mg/160 mg och 5 mg/80 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter som provat men inte kan använda ACE-hämmare, eller som tillägg till ACE-hämmare.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-07-29.

Indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Amlodipin/Valsartan Stada är avsett för vuxna vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med amlodipin eller valsartan i monoterapi.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den de aktiva substanserna, mot dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 'Innehåll'.
- Gravyt nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas.
- Samtidig användning av amlodipin/valsartan och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 'Interaktioner' och 'Farmakodynamik').
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Fertilitet, graviditet och amning').
- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödeshinder i vänster kammare (t ex hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos av Amlodipin/Valsartan Stada är en tablett dagligen.

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 80 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg.

Amlodipin/Valsartan Stada 5 mg/ 160 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg.

Amlodipin/Valsartan Stada 10 mg/ 160 mg kan ges till patienter vars blodtryck inte är adekvat kontrollerat med endast amlodipin 10 mg eller valsartan 160 mg.

Amlodipin/Valsartan Stada kan intas oberoende av måltid.

Individuell dositering med komponenterna (dvs. amlodipin och valsartan) rekommenderas före byte till kombination med fast dos. När det är kliniskt lämpligt, kan direkt byte från monoterapi till en kombination med fast dos övervägas.

Av bekvämlighetsskäl kan patienter som får valsartan och amlodipin från separata tabletter/kapslar byta till Amlodipin/Valsartan Stada, som innehåller samma komponenter.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga tillgängliga kliniska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter

med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Vid måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas kontroll av kaliumnivåer och kreatinin .

Nedsatt leverfunktion

Amlodipin/valsartan är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Försiktighet skall iakttas då amlodipin/valsartan ges till patienter med nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna (se avsnitt Varningar och försiktighet). För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg. Någon dosregim med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. När man växlar hypertonipatienter (se avsnitt Indikationer) med nedsatt leverfunktion till amlodipin eller amlodipin/valsartan, ska den lägsta tillgängliga dosen av amlodipin i monoterapi respektive i fasta kombinationen användas.

Äldre (≥ 65 år)

Hos äldre patienter krävs försiktighet vid ökning av dosen. När man växlar äldre hypertonipatienter (se avsnitt Indikationer) till amlodipin eller amlodipin/valsartan, ska den lägsta tillgängliga dos en av amlodipin i monoterapi respektive i fasta kombinationen användas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för amlodipin/valsartan för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Det rekommenderas att Amlodipin/Valsartan Stada tas tillsammans med ett glas vatten.

Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Svår hypotoni sågs hos 0,4 % av patienterna med okomplicerad hypertoni som behandlades med amlodipin/valsartan i placebokontrollerade studier. Hos patienter med aktiverat renin-angiotensinsystem (t ex dehydrerade patienter och/eller patienter med natriumförlust som får höga doser diuretika), som får angiotensinreceptorblockerare, kan symtomatisk hypotoni uppträda. Korrigering av detta tillstånd innan behandling med amlodipin/valsartan påbörjas eller noggrann medicinsk övervakning vid behandlingsstart rekommenderas.

Om hypotoni inträffar med amlodipin/valsartan skall patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta så snart blodtrycket stabiliserats.

Hyperkalemi

Samtidig behandling med kaliumtillägg, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller andra läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t.ex. heparin) skall ske med försiktighet och med frekvent kontroll av kaliumnivåerna.

Njurartärstenos

Amlodipin/valsartan bör användas med försiktighet för att behandla hypertoni på patienter med ensidig eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

Njurtransplantation

Det finns ännu ingen erfarenhet avseende säkerheten hos amlodipin/valsartan hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Valsartan elimineras oftast oförändrat via gallan. Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Särskild försiktighet skall iakttas vid administrering av amlodipin/valsartan till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller hinder i gallvägarna.

För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av amlodipin/valsartan är nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet >30 ml/min/1,73 m²). Vid måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas kontroll av kaliumnivåer och kreatinin .

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism bör ej behandlas med angiotensin II-antagonisten valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem är påverkat av grundsjukdomen.

Angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga, har rapporterats hos patienter behandlade med valsartan. Några av dessa patienter hade tidigare upplevt angioödem med andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare. Behandling med amlodipin/valsartan bör avbrytas omedelbart hos patienter som utvecklar angioödem och ska inte ges på nytt.

Hjärtsvikt/genomgången hjärtinfarkt

Som en följd av hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter. Hos patienter med svår hjärtsvikt, vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorantagonister orsakat oliguri och/eller progressiv azotemi samt (sällsynt) akut njursvikt och/eller dödsfall. Liknande utfall har rapporterats med valsartan.

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

I en placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med NYHA (New York Heart Association Classification) hjärtsvikt klass III och IV av icke-ischemisk etiologi rapporterades ökad förekomst av lungödem med amlodipin, trots att det inte var någon väsentlig skillnad i förekomsten av förvärrad hjärtsvikt, jämfört med placebo.

Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Aorta- och mitralisstenos

Som vid alla andra kärlvidgande medel skall särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av mitralisstenos eller betydande aortastenos som inte är höggradig.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av

njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Amlodipin/valsartan har inte studerats på någon annan patientpopulation än hypertoni.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Vanliga interaktioner vid kombinationen

Inga läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med amlodipin/valsartan och andra läkemedel.

Att beakta vid samtidig användning

Andra blodtryckssänkande medel

Vanliga blodtryckssänkande medel (t.ex. alfablockerare, diuretika) och andra läkemedel, som kan orsaka hypotona biverkningar (t.ex. tricykliska antidepressiva och alfablockerare för behandling av benign prostatahyperplasi) kan öka den blodtryckssänkande effekten av kombinationen.

Interaktioner förknippade med amlodipin

Samtidig användning rekommenderas inte

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

CYP3A4-inducerare (antikonvulsiva, [t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin och Hypericum perforatum (Johannesört))

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

Simvastatin

Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Dantrolen (infusion)

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för

hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Att beakta vid samtidig användning

Övrigt

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

Interaktioner förknippade med valsartan

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentrationerna i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister, inklusive valsartan. Därför rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna vid samtidig användning. Om ett diuretikum används också, kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med amlodipin/valsartan.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel som innehåller kalium och andra substanser som kan öka kaliumnivåerna

Om ett läkemedel som påverkar kaliumnivåerna skall förskrivas i kombination med valsartan är kontroll av kaliumnivåerna i plasma tillrådlig.

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID-medel

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt som NSAID-medel kan den blodtryckssänkande effekten dämpas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAID-medel kan även leda till en ökad risk för förvärrad njurfunktion och ökade serumkaliumnivåer. Vid inledningen av sådan behandling rekommenderas därför kontroll av njurfunktionen, liksom adekvat hydrering av patienten.

Hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir)

Resultaten av en undersökning *in vitro* med human levervävnad indikerar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan.

Dubbel blockad av RAAS med angiotensin II-antagonister, ACE-hämmare eller aliskiren

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Övrigt

I monoterapi med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med följande substanser: cimetidin, warfarin , furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin och glibenklamid.

Graviditet

Amlodipin

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts. Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 'Prekliniska uppgifter'). Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

Valsartan

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 'Kontraindikationer' och 'Varningar och försiktighet').

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för

användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 'Prekliniska uppgifter').

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 'Kontraindikationer' och 'Varningar och försiktighet').

Amning

Valsartan

Ingen information finns angående användning av valsartan under amning. Därför rekommenderas inte valsartan utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Amlodipin

Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från

behandling med amlodipin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska studier på fertilitet har utförts med amlodipin/valsartan.

Valsartan

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honråttor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m^2 (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

Amlodipin

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 'Prekliniska uppgifter').

Trafik

Patienter som tar amlodipin/valsartan och framför fordon eller använder maskiner skall ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda emellanåt.

Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos amlodipin/valsartan har utvärderats i fem kontrollerade kliniska studier på 5 175 patienter, av vilka 2 613 fick valsartan i kombination med amlodipin. Följande biverkningar visade sig vara de vanligast förekommande eller mest betydande eller allvarliga: nasofaryngit, influensa, överkänslighet, huvudvärk, synkope, ortostatisk hypotoni, ödem, pittingödem, ansiktsödem, perifert ödem, trötthet, rodnad, asteni och blodvallning.

Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna har angetts enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA Organsystem- klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Vanliga	--	--
	Influensa	Vanliga	--	--
Blodet och lymfsystemet		--	--	Ingen känd frekvens

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
	Minskat hem oglobin och hematokrit			
	Leukopeni	--	Mycket sällsynta	--
	Neutropeni	--	--	Ingen känd frekvens
	Trombocytopeni, ibland med purpura	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Anorexi	Mindre vanliga	--	--
	Hypokalemi	Mindre vanliga	--	--
	hyperglykemi	--	Mycket sällsynta	--
	Hyperlipidemi	Mindre vanliga	--	--
	Hyperuricemi	Mindre vanliga	--	--
	Hypokalemi	Vanliga	--	--
	Hyponatremi	Mindre vanliga	--	--
	Depression	--		--

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
Psykiska störningar			Mindre vanliga	
	Oro	Sällsynta	--	--
	Sömnlöshet/ sömnstörnin gar	--	Mindre vanliga	--
	Humörföränd ringar	--	Mindre vanliga	--
	Förvirring	--	Sällsynta	--
Centrala och perifera nervsysteme t	Onormal koordination	Mindre vanliga	--	--
	Yrsel	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Postural yrse	Mindre vanliga	--	--
	Smakförändr ingar	--	Mindre vanliga	--
	Extrapyrami dala syndrom	--	Ingen känd frekvens	--
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	--
	hypertoni	--	Mycket sällsynta	--
	Parestesier	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
		--		--

MedDRA Organsystem-klassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/valsartan	Amlodipin	Valsartan
	Perifer neuropati, neuropati		Mycket sällsynta	
	Somnolens	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Synkope	--	Mindre vanliga	--
	Tremor	--	Mindre vanliga	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanliga	--
Ögon	Synstörning	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Synnedläggelse	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
Öron och balansorgan	Tinnitus	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Vertigo	Mindre vanliga	--	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Synkope	Sällsynta	--	--
	Takykardi	Mindre vanliga	--	--
	Arytmier (inklusive br	--	Mycket sällsynta	--

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
	adykardi, ve ntrikulär takykardi, och förmaksf limmer)			
	Hjärtinfarkt	--	Mycket sällsynta	--
Blodkär l	Rodnad	--	Vanliga	--
	Hypotoni	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Ortostatisk h ypotoni	Mindre vanliga	--	--
	Vaskulit	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsväg ar, bröstborg och mediasti num	Hosta	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Dyspne	--	Mindre vanliga	--
	Smärta i svalg	Mindre vanliga	--	--
	Rinit	--	Mindre vanliga	--
Magtarmkan alen	Magbesvär, övre buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
		--		--

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
	Förändrade tarmvanor		Mindre vanliga	
	Förstoppning	Mindre vanliga	--	--
	Diarré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Dyspepsi	--	Mindre vanliga	--
	Gastrit	--	Mycket sällsynta	--
	Gingivalhype rplasi	--	Mycket sällsynta	--
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	--
	Pankreatit	--	Mycket sällsynta	--
	Kräkning	--	Mindre vanliga	--
Lever och gallvägar	Onormalt leverfunktion stest, inkluderande förhöjt blodbilirubin	--	Mycket sällsynta *	Ingen känd frekvens

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
	Hepatit	--	Mycket sällsynta	--
	Intrahepatisk kolestas, gulsot	--	Mycket sällsynta	--
Hud och sub kutan vävna d	Alopeci	--	Mindre vanliga	--
	Angioneuroti skt ödem	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Bullös derma tit	--	--	Ingen känd frekvens
	Erythema	Mindre vanliga	--	--
	Erythema multiforme	--	Mycket sällsynta	--
	Exantem	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Hyperhidros	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Fotosensitivi tets-reaktion	--	Mindre vanliga	--
	Klåda	Sällsynta	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Purpura	--	Mindre vanliga	--
	Utslag			

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
		Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Missfärgning av huden	--	Mindre vanliga	--
	Urtikaria och andra former av hudutslag	--	Mycket sällsynta	--
	Exfoliative d ermatit	--	Mycket sällsynta	--
	Stevens-John sons syndrom	--	Mycket sällsynta	--
	Quincke-öde m	--	Mycket sällsynta	--
	Toxisk epidermal nekrolys	--	Ingen känd frekvens	--
Muskuloskel etala systemet och bindväv	Artralgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--
	Svullna leder	Mindre vanliga	--	--
	Muskelkram p	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Myalgi	--		

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
			Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Ankelsvullna d	--	Vanliga	--
	Tyngdkänsla	Sällsynta	--	--
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin	--	--	Ingen känd frekvens
	Urineringsst örningar	--	Mindre vanliga	--
	Nokturi	--	Mindre vanliga	--
	Pollakisuri	Sällsynta	Mindre vanliga	--
	Polyuri	Sällsynta	--	--
	Njursvikt och nedsatt njurfunktion	--	--	Ingen känd frekvens
Reproduktio nsorgan och bröstkörtel	Impotens	--	Mindre vanliga	--
	Erekttil dysfunktion	Sällsynta	--	--
	Gynekomasti	--	Mindre vanliga	--
Allmänna symtom och/eller	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga	--
		--		--

MedDRA Organsyste m-klassificeri ng	Biverkningar	Frekvens		
		Amlodipine/v alsartan	Amlodipin	Valsartan
symtom vid administreri ngsstället	Obehag, sjukdomskän sla		Mindre vanliga	
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Ansiktsödem	Vanliga	--	--
	Rodnad, värmevallnin gar	Vanliga	--	--
	Icke kardiell bröstsmärta	--	Mindre vanliga	--
	Ödem	Vanliga	Vanliga	--
	Perifert öde m	Vanliga	--	--
	Smärta	--	Mindre vanliga	--
	Pittingödem	Vanliga	--	--
Undersöknin gar	Förhöjt blodkalium	--	--	Ingen känd frekvens
	Viktökning	--	Mindre vanliga	--
	Viktminsknin g	--	Mindre vanliga	--

* oftast i samband med kolestas

Ytterligare information om kombinationen

Perifert ödem, en känd biverkan av amlodipin, förekom generellt med en lägre incidens hos de patienter som fick kombinationen amlodipin/valsartan än hos de som fick enbart amlodipin. I dubbelblinda, kontrollerade, kliniska studier, var incidensen för perifert ödem per dos enligt följande:

% av patienterna som upplevde perifert ödem		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	NA	NA	9,0	9,5

Incidensen av perifert ödem i medeltal med en jämn avvägning för alla doser var 5,1 % för kombinationen amlodipin/valsartan.

Ytterligare information om kombinationen

Perifert ödem, en känd biverkan av amlodipin, förekom generellt med en lägre incidens hos de patienter som fick kombinationen amlodipin/valsartan än hos de som fick enbart amlodipin. I dubbelblinda, kontrollerade, kliniska studier, var incidensen för perifert ödem per dos enligt följande:

% av patienterna som upplevde perifert ödem		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	NA	NA	9,0	9,5

Incidensen av perifert ödem i medeltal med en jämn avvägning för alla doser var 5,1 % för kombinationen amlodipin/valsartan.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna (amlodipin eller valsartan) kan vara tänkbara biverkningar med amlodipin/valsartan likaså, även om de inte observerats i någon klinisk studie eller från erfarenhet efter lansering.

Amlodipin

<i>Vanliga</i>	Sömnighet, yrsel, palpitationer, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad.
<i>Mindre vanliga</i>	Sömnlöshet, humörsvängningar (inklusive ångest), depression, tremor, dysgeusi, synkope, hypotesi, synstörningar (inklusive dubbelseende), tinnitus, hypotension, dyspné, rinit, kräkningar, dyspepsi, alopeci, purpura, missfärgning av huden, hyperhidros, pruritus, exantem, myalgi, muskelkramper, smärta, urineringsbesvär, ökad urineringsfrekvens, impotens, gynaekomasti, bröstsmärta, sjukdomskänsla, viktökning, viktninskning.
<i>Sällsynta</i>	Förvirring.

<i>Mycket sällsynta</i>	Leukocytopeni, trombocytopeni, allergiska reaktioner, hyperglykemi, hypertoni, perifer neuropati, hjärtinfarkt, arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer), vaskulit, pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi, hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer*, angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet.
-------------------------	---

* oftast i samband med kolestas

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

Valsartan

<i>Ingen känd frekvens</i>	Minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit, neutropeni, trombocytopeni, förhöjt serumkalium, förhöjda leverfunktionsvärden inkluderande ökning av serumbilirubin, njursvikt och nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin, angioödem, myalgi, vaskulit, överkänslighet inklusive serumsjuka.
----------------------------	---

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Erfarenhet från överdosering med amlodipin/valsartan saknas. Det främsta symtomet på överdosering med valsartan kan vara uttalad hypotoni med yrsel. Överdoser med amlodipin kan leda till omfattande perifer kärlvidgning och, eventuellt, reflextakykardi. Markant och eventuellt förlängd systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

Behandling

Om intaget nyligen skett kan framkallande av kräkning eller ventrikelsköljning övervägas. Administrering av aktivt kol till friska frivilliga omedelbart eller upp till två timmar efter intaget av amlodipin har visat sig minska absorptionen av amlodipin väsentligt. Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin/valsartan kräver aktiv kardiovaskulär support, inkluderande frekvent kontroll av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion. Kärlsammandragande medel kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär kondition och blodtryck, förutsatt att detta inte är kontraindicerat. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Varken valsartan eller amlodipin torde kunna avlägsnas genom hemodialys.

Farmakodynamik

Amlodipin/valsartan kombinerar två blodtryckssänkande substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: Amlodipin tillhör kalciumantagonistklassen och valsartan angiotensin II-antagonistklassen av läkemedel. En kombination av dessa substanser har en extra blodtryckssänkande effekt och minskar blodtrycket i högre grad än behandling med endast en av komponenterna.

Amlodipin/Valsartan

Kombinationen av amlodipin och valsartan åstadkommer en dosrelaterad, ytterligare sänkning av blodtrycket tvärsöver det terapeutiska dosområdet. Den blodtryckssänkande effekten av en engångsdos av kombinationen kvarstår i 24 timmar.

Placebokontrollerade studier

Över 1 400 hypertoniker fick amlodipin/valsartan en gång dagligen i två placebokontrollerade studier. Vuxna med lätt till måttlig, okomplicerad, essentiell hypertoni (genomsnittligt diastoliskt blodtrycksvärde i sittande ≥ 95 och < 110 mmHg) enrollerades. Patienter med hög kardiovaskulär risk – hjärtsvikt, typ I-diabetes och otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes och hjärtinfarkt eller stroke i anamnesen under det senaste året – exkluderades.

Aktivt kontrollerade studier hos patienter som inte svarade på monoterapi

I en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har man visat en normalisering av blodtrycket (dalvärde för diastoliskt blodtryck i sittande < 90 mmHg i slutet av studien) hos patienter med otillräcklig kontroll av valsartan 160 mg hos 75 % av patienterna som fick amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg och 62 % av patienterna som fick amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, jämfört med 53 % av patienterna som stod kvar på valsartan 160 mg. Genom tillägget av amlodipin 10 mg och 5 mg fick man en ytterligare sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 6,0/4,8 mmHg respektive 3,9/2,9 mmHg, jämfört med patienter som stod kvar på endast valsartan 160 mg.

I en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper har man visat en normalisering av blodtrycket (dalvärde för diastoliskt blodtryck i sittande < 90 mmHg i slutet av studien) hos patienter med

otillräcklig kontroll av amlodipin 10 mg hos 78 % av patienterna som fick amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, jämfört med 67 % av patienterna som stod kvar på amlodipin 10 mg. Genom tillägget av valsartan 160 mg fick man en ytterligare sänkning av det systoliska/diastoliska blodtrycket om 2,9/2,1 mmHg, jämfört med patienter som stod kvar på endast amlodipin 10 mg.

Amlodipin/valsartan undersöktes också i en aktivt kontrollerad studie på 130 hypertoniker med ett genomsnittligt diastoliskt blodtryck i sittande ≥ 110 mmHg och < 120 mmHg. I denna studie (blodtryckets utgångsvärde 171/113 mmHg) sjönk blodtrycket i sittande med 36/29 mmHg efter en dos av amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, upptitrerat till 10 mg/160 mg, jämfört med 32/28 mmHg efter en dos lisinopril/hydroklortiazid 10 mg/12,5 mg, upptitrerat till 20 mg/12,5 mg.

I två uppföljande långtidsstudier bibehölls effekten av amlodipin/valsartan i mer än ett år. Abrupt utsättning av amlodipin/valsartan har inte orsakat någon snabb höjning av blodtrycket.

Ålder, kön, ras eller kroppsmasseindex, BMI (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) påverkade inte svaret på amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan har inte studerats på annan patientgrupp än hypertoniker. Valsartan har studerats på patienter med genomgången hjärtinfarkt och hjärtsvikt. Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad koronarartärsjukdom.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i amlodipin/valsartan hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskel är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i rygggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering. Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dP/dt eller på vänsterkammarens diastoliska sluttryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte

visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet på intakta djur och människa, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare på människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5 - 10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10 - 40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärslsjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammarmhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettrökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i

primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90 - 1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25 - 1,52) $p < 0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89 - 1,02), $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den verkar selektivt på receptorsubtypen AT_1 , som ansvarar för de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av angiotensin II efter AT_1 -receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade receptorsubtypen AT_2 , som tycks motväga effekten av AT_1 -receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT_1 -receptorn och har mycket större (cirka 20 000 gånger) affinitet till AT_1 -receptorn än till AT_2 -receptorn.

Valsartan hämmar inte ACE, även kallat kininas II, som konverterar angiotensin I till angiotensin II och bryter ner bradykinin. Eftersom det inte är någon effekt på ACE och inte någon potentiering av bradykinin eller substans P, torde inte angiotensin II-antagonister orsaka hosta. I kliniska studier där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta väsentligt lägre ($p < 0,05$) hos patienter som fick valsartan än hos dem som fick ACE-hämmare (2,6 % respektive 7,9 %). I en klinisk studie på

patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare uppträdde hosta hos 19,5 % av patienterna på valsartan och hos 19 % av patienterna på tiaziddiuretika, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ($p < 0,05$). Valsartan binds inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler av betydelse för regleringen av kardiovaskulärsystemet.

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni reduceras blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter peroral administrering av en engångsdos ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar och maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 4-6 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår i 24 timmar efter administreringen. Vid upprepad administrering uppnås maximal blodtryckssänkande effekt oavsett dos generellt inom 2-4 veckor och effekten bibehålls vid långtidsbehandling. Abrupt utsättning av valsartan har inte orsakat rebound-hypertoni eller andra negativa kliniska effekter.

Övrigt: Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ

2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati (se avsnitt Varningar och försiktighet).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Farmakokinetik

Linjäritet

Amlodipin och valsartan uppvisar linjär farmakokinetik.

Amlodipin/Valsartan

Efter peroral administrering av amlodipin/valsartan uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan och amlodipin inom 3 respektive 6-8 timmar. amlodipin/valsartan s absorptionshastighet och omfattning motsvarar valsartans och amlodipins biotillgänglighet vid administrering i form av olika tabletter.

Amlodipin

Absorption: Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution: Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

Metabolism: Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter.

Eliminering: Amlodipins elimination från plasma är bifasisk, med en terminal elimineringshalveringstid på 30-50 timmar.

Plasmanivåerna vid steady-state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urin.

Valsartan

Absorption: Efter peroral administrering av endast valsartan, uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan inom 2-4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. Intag av

föda minskar exponeringen (uppmätt med AUC) för valsartan med cirka 40 % och den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) med cirka 50 %, även om plasmakoncentrationerna av valsartan cirka 8 timmar efter doseringen är likartade för de patientgrupper som intog föda och för dem som var fastande. Denna minskning av AUC-värdet leder emellertid inte till kliniskt väsentlig minskning av den terapeutiska effekten och valsartan kan därför ges både med och utan föda.

Distribution: Valsartans distributionsvolym vid steady-state efter intravenös administrering är cirka 17 liter, vilket tyder på att valsartan inte distribueras i vävnaderna i stor omfattning. Valsartan binds kraftigt till serumproteiner (94-97 %), huvudsakligen serumalbumin.

Metabolism: Valsartan omvandlas inte i så stor utsträckning, eftersom endast cirka 20 % av dosen återvinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma vid låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC-värde). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering: Valsartan uppvisar multiexponentiell eliminationskinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ timme och $t_{1/2\beta}$ cirka 9 timmar).

Valsartan elimineras främst i faeces (cirka 83 % av dosen) och urin (cirka 13 % av dosen), huvudsakligen i oförändrad form. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance cirka 2 l/timme och njurclearance 0,62 l/timme (cirka 30 % av totala clearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

Speciella patientgrupper

Pediatrik population (yngre än 18 år)

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

Äldre (≥ 65 år)

Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos unga och äldre patienter. Hos äldre patienter tenderar amlodipins clearance att avta, vilket medför ökade värden för ytan under kurvan (AUC) och elimineringshalveringstiden. Systemiskt AUC i medeltal för valsartan är 70 % högre hos äldre än hos yngre. Därför krävs försiktighet vid dosökning.

Nedsatt njurfunktion

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion. Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30 % av totala plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan.

Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har minskat clearance av amlodipin, med åtföljande ökning av AUC med 40-60 %. Hos patienter med lätt till måttlig, kronisk leversjukdom är exponeringen för valsartan (uppmätt med AUC-värdena) i genomsnitt dubbelt så stor som hos friska frivilliga (anpassat efter ålder, kön och vikt). Försiktighet skall iakttas hos patienter med leversjukdom (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Amlodipin/Valsartan

Följande biverkningar med eventuell klinisk relevans har observerats i djurstudier:

Histopatologiska tecken på inflammation i glandulärmagen sågs hos hanråttor som exponerades för cirka 1,9 (valsartan) och 2,6 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Vid högre exponeringar sågs sår och frätskador i magslemhinnan hos både han och hondjur. Liknande förändringar sågs också i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 8,5 - 11,0 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan).

Ökad incidens och allvarlighetsgrad av renal tubulär basofili/hyalinisering, dilatation och cylindrar, liksom interstitiell lymfocytinflammation och arteriolär medial hypertrofi sågs vid exponering för 8-13 (valsartan) och 7-8 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Liknande förändringar sågs i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 8,5 11,0 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan).

I en utvecklingsstudie på embryofoster av råttor observerades ökade förekomster av dilaterade urinledare, missbildade bröstben och icke-förbenade tår på framtassarna vid exponering för cirka 12 (valsartan) och 10 (amlodipin) gånger högre doser än de kliniska doserna 160 mg valsartan och 10 mg amlodipin. Dilaterade urinledare sågs också i den grupp som fick endast valsartan (exponering för 12 gånger högre doser än den kliniska dosen 160 mg valsartan). Det fanns endast ringa tecken på maternell toxicitet (måttlig minskning av kroppsvikten) i denna studie. Nivån för icke-observerad effekt avseende utvecklingseffekter sågs vid 3 (valsartan) och 4 (amlodipin) gånger högre exponering än den kliniska (baserat på AUC).

För de enskilda substanserna finns inga hållpunkter för mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m^2). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlopidinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatider och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m^2) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Valsartan

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt Graviditet). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m^2 (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i blodet, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m^2 (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Jämförbara doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarligare, särskilt i njurarna där förändringarna

utvecklades till nefropati med förhöjda värden för urea i blodet och kreatinin.

Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotension, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 80 mg filmdragerade tabletter:
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 80 mg valsartan.

Amlodipin/Valsartan STADA 5 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

Amlodipin/Valsartan STADA 10 mg/ 160 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 160 mg valsartan.

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Stärkelse, pregelatiniserad (majs)

Kolloidal vattenfri kiseloxyd

Krospovidon

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat

5 mg/ 80 mg och 5 mg/ 160 mg

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Talk

Makrogol

Svart järnoxid (E172)

10 mg/ 160 mg

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Talk

Makrogol

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för amlodipin är framtagen av företaget Novartis för COPALIA, Copalia HCT, DAFIRO, Dafiro HCT, Exforge HCT®, Exforge®, IMPRIDA, Imprida HCT, Rasilamlo®, Rasitrio

Miljörisk: Användning av amlodipin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Amlodipin bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Amlodipin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 1874.12 \text{ kg} \cdot 100 = 0.256754 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1874.12 kg (total sold amount of amlodipinbesilat in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae - freshwater (Pseudokirchneriella subcapitata) NOTOX Project 490973

EC50 72 h (growth rate) = 0.23 mg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 0.029 mg/L

Crustacean (Daphnia magna, waterflea) NOTOX Project 464478

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 3.2 mg/L

Chronic toxicity

NOEC (21 days) = 0.22 mg/L

Fish fathead minnow (Pimephales promelas)

Chronic toxicity

NOEC (31 days) = 2.2 mg/L (OECD 203) (NOTOX Project 490974)

Other ecotoxicity data:

Bacterial Respiration Inhibition:

NOEC (3 Hr) = 10.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition, OECD209) (NOTOX 464502)

PNEC Derivation:

PNEC = 2.9 µg/L (justification of chosen assessment factor (AF))

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if chronic toxicity studies from three trophic levels are available. NOEC for green algae growth inhibition has been used for this calculation since it is the most sensitive endpoint of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.26 µg/L / 2.9 µg/L = 0.09, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "*Use of amlodipine has been considered to result in insignificant environmental risk.*"

Degradation

Biotic degradation

Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems (OECD 308) (NOTOX Project 464535):

¹⁴C-labelled Amlodipine (VAA489) was incubated aerobically in the laboratory in two noncontaminated water/sediment systems (Goorven [GV] and Schoonrewoerdse Wiel [SW]) at 20 ± 2°C in the dark for 99 days. The initial test substance concentration in the

water layer was 0.25 mg/L (GV) and 0.26 mg/L (SW). Duplicate samples of each water/sediment system were taken at 0 (single sample), and after 1, 4, 8, 21, 49, and 99 days. Volatiles were trapped by polyurethane foam, ethylene glycol monoethyl ether, and NaOH traps. The water layer and the sediment layer were analysed (extraction of sediment with acetonitrile and acetonitrile: buffer pH 4 3:1 (v/v)). Bound residues were determined by combustion. For t=99 (GV)/49 (SW) days, bound residues were fractionated into fulvic acids, humic acids, and humins. Extracts were analysed by HPLC. Amlodipine (VAA489) was identified based on a comparison of retention time with a reference standard; identification was confirmed by a second HPLC method. Upon addition of Amlodipine (VAA489) to the water layer, Amlodipine (VAA489) is partitioned between the water and sediment layer. In the sediment, Amlodipine (VAA489) is degraded to metabolites that desorb again, causing an increase of the radioactivity in the water layer halfway through the incubation period. At the end of the study, Amlodipine (VAA489) had completely dissipated from both the water layer and the sediment ($\leq 0.4\%$ of applied). Mineralization was a very minor process in both water/sediment systems (0.5-1% CO₂ at the end of the study). Bound residues accounted for ~ 25% of the applied substance. The bound residues of one replicate of the t=99/49 days (GV/SW) samples were fractionated into fulvic and humic acids and humins (9/49/43 [GV] and 19/10/73% [SW] of the bound residues). The mass balances for the Goorven system ranged from 94 to 100% of applied radioactivity up to t=49 days and 87% after 99 days. The mass balances (mean values) for the Schoonrewoerdsewiel system ranged from 96 to 99% of applied radioactivity.

Metabolites

In the GV system, two significant metabolites (>10% of applied) were observed, one of which reached a maximum of 72% of applied and matched with degradation product DP-B that was detected in a photolysis study with VAA489 AMLO and identified as dehydro-amlodipine. The other metabolite represented 11% of applied or less. In the SW system, five significant metabolites were detected, each of which exceeded 10% of applied only once or twice and represented $\leq 18\%$ of applied with one exception. Met 1, which represented up to 57% of the applied radioactivity, may consist of more than one metabolite (group) based on its peak shape.

The Amlodipine (VAA489) DT50 and DT90 values and coefficients of determination are given below.

Goorven ModelMaker results

Compartment	kinetics	χ^2 (err)	r^2	DT50 (days)	DT90 (days)
Water	SFO	0.69	0.999	1.1	3.5
Sediment	SFO	19.96	0.819	16	53
Total system	SFO	7.44	0.988	1.7	5.6

Schoonrewoerdsewiel ModelMaker results

Compartment	kinetics	χ^2 (err)	r^2	DT50	DT90 (days)
				(days)	
Water	SFO	7.75	0.984	1.9	6.4
Sediment	FOMC	24.01	0.839	3.1	35
	SFO	7.84	0.975	4.6	15

Total system					
--------------	--	--	--	--	--

Justification of chosen degradation phrase:

The DT50 for Amlodipine in the total system is < 32 days. Therefore, the phrase "the substance is degraded in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log D = - 0.056 (NOTOX 490975)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log D at an environmentally relevant pH is < 4, Amlodipine has a low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Amlodipine is extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism with 10% of the parent compound and 60% of the metabolites excreted in the urine. Ex vivo studies have shown that approximately 93% of the circulating drug is bound to plasma proteins in hypertensive patients. Elimination from the plasma is biphasic with a terminal elimination half-life of about 30–50 hours. Steady-state plasma levels of amlodipine are reached after 7 to 8 days of consecutive daily dosing.

PBT/vPvB assessment

Based on the available information, amlodipine does not fulfill the screening criteria for a bioaccumulative substance and can therefore not be considered a potential PBT substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- NOTOX Project 490973. Fresh water algal growth inhibition test with amlodipine besylate/DS06.
- NOTOX Project 464478. *Daphnia magna*, reproduction test with VAA489 AMLO (semi-static).
- NOTOX Project 490974. Fish early-life stage toxicity test with amlodipine besylate/DS 06 (flow-through).
- NOTOX 464502 Activated sludge respiration inhibition test with VAA489 AMLO (contact time: 3 hours).
- NOTOX Project 464535 Aerobic degradation of VAA489 AMLO in two water/sediment systems.
- NOTOX 490975 Determination of the partition coefficient of amlodipine besylate/DS 06.

Miljöinformationen för valsartan är framtagen av företaget Novartis för Angiosan, Angiosan Comp, Angiosan®, COPALIA, Copalia HCT, DAFIRO, Dafiro HCT, Diovan, Diovan®, Diovan® Comp, Entresto, Entresto®, Exforge HCT®, Exforge®, IMPRIDA, Imprida HCT, Neparvis, Valsartan Novartis, Valsartan/Hydroklortiazid Novartis

Miljörisk: Användning av valsartan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Valsartan bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Valsartan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 1922.79 \cdot 100 = 0.263 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1922.79 kg valsartan (sum of 1272.86 kg valsartan and 649.63 kg as valsartan proportion from amount of valsartan in 1429.04 kg sakubitril-valsartannatriumhydrat*) (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

*The molecular weight of sacubitril-valsartan (Entresto®) is 1916 g/mol, and this contains two molecules of valsartan (435.5 g/mol x 2), so approx. 45.46% of the sacubitril-valsartan sodium hydrate corresponds to valsartan, which implies that the 1429.04 kg correspond to 649.63 kg valsartan.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae (Pseudokirchneriella subspicata) (OECD201) (NOTOX Project 490976):

EC₅₀ 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC = 100.0 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202)

(ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948128)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (parental mortality and reproduction) = 5.6 mg/L (OECD 211) (NOTOX Study No. 464434)

Fish:

Acute toxicity (*Oncorhynchus mykiss*, rainbow trout)

LC₅₀ 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD203) (ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948130)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 30 days = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Study No. 464445)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h > 750 mg/L

NOEC = 750 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (NOTOX Project 490977)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days = 400.0 mg/kg dry weight (OECD 218) (NOTOX Project 490978)

PNEC derivation:

PNEC = 560 µg/L

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for *Daphnia magna* reproduction has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 0.263 \mu\text{g/L} / 560 \mu\text{g/L} = 0.00047$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of valsartan has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (92/69/EC (L383) C.4-C). (ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948127)

Simulation studies:

DT_{50} (total system) = 12.0 – 16.1 days

DT_{90} (total system) = 39.8 – 53.6 days (OECD 308, 191 days). (RCC Study No. B40590)

< 15 % parent substance remaining at the end of the study

45-50 % non-extractable residues at the end of the study (up to two times: acetonitrile:water (4:1, v/v), followed by soxhlet acetonitrile: water (4:1, v/v))

Justification of chosen degradation phrase:

According to the pass criteria for OECD308 studies, valsartan can be classified as 'Valsartan is degraded in the environment' (DT_{50} for total system < 32 days)

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow = 1.2 at pH 7 (OECD117)

Log P = 2.8 at pH 2.5 (NOTOX Project 490979)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, valsartan has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Valsartan is primarily eliminated in feces (about 83% of dose) and urine (about 13% of dose), mainly as unchanged drug. (Diovan[®] (valsartan) Core Data Sheet, 2018)

PBT/vPvB assessment

Valsartan cannot be considered a potential PBT substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- NOTOX Project 490976. Fresh water algal growth inhibition test with valsartan/DS 21. Final report: August 04, 2009.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO.948128.
- NOTOX Study No. 464434. *Daphnia magna* reproduction test with VAA489 VAL (semi-static). Final Report: Sept 26, 2006.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948130.

- NOTOX Study No. 464445. Fish early-life stage toxicity test with VAA489 VAL (semi-static). Final Report: July 12, 2006.
- NOTOX Project 490977. Activated sludge respiration inhibition test with valsartan/DS 21. Final report: August 20, 2009.
- NOTOX Project 490978. Sediment-water Chironomid toxicity test using sediment spiked with valsartan/DS 21. Final report: October 01, 2009.
- ECOTOXICOLOGY CIGY NO. 948127. PBS 858 DS. Report on the test for ready biodegradability of PBS 858 DS in the carbondioxide evolution test. Final report: September 21, 1995.
- RCC Study No. B40590. 14C-VAH631 VAL DS. Route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems. Final report: May 26, 2008.
- NOTOX Project 490979. Determination of the partition coefficient of valsartan/DS 21. Final report: July 01, 2009.
- DIOVAN[®] (valsartan). Core Data Sheet. Version 3.0. 10-Sep-2018.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.
Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg/160 mg blekgula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med längden $14,6 \pm 0,2$ mm och bredden $6,8 \pm 0,2$ mm.

100 tablett(er) blister, 359:19, (F)

Filmdragerad tablett 5 mg/160 mg mörkgula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med längden $14,6 \pm 0,2$ mm och bredden $6,8 \pm 0,2$ mm.

100 tablett(er) blister, 351:94, (F)

Filmdragerad tablett 5 mg/80 mg mörkgula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på $8,1 \pm 0,2$ mm.

100 tablett(er) blister, 337:45, (F)