1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg, filmomhulde tabletten
Donkergele, ronde filmomhulde tablet met schuin aflopende randen, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “NV” op de andere zijde.
Afmeting: ongeveer 8,20 mm.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg, filmomhulde tabletten
Donkergele, ovale filmomhulde tablet met schuin aflopende randen, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “ECE” op de andere zijde.
Afmeting: ongeveer 14,2 mm x 5,7 mm.

Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg, filmomhulde tabletten
Lichtgele, ovale filmomhulde tablet met schuin aflopende randen, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “UIC” op de andere zijde.
Afmeting: ongeveer 14,2 mm x 5,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

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

Individuele dosistitratie met de componenten (d.w.z. amlodipine en valsartan) wordt aanbevolen voordat wordt overgeschakeld op de vaste-dosiscombinatie. Wanneer het klinisch verantwoord is, kan directe overschakeling van monotherapie naar de vaste-dosiscombinatie worden overwogen.

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

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

Leverinsufficiëntie
Amlodipine/Valsartan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3).

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

Ouderen (65 jaar of ouder)
Bij oudere patiënten is voorzichtigheid vereist bij het verhogen van de dosis. Bij het overzetten van daarvoor in aanmerking komende oudere hypertensieve patiënten (zie rubriek 4.1) op amlodipine of Amlodipine/Valsartan Sandoz moet de laagste beschikbare dosis van respectievelijk amlodipine (als monotherapie) of de amlodipinecomponent worden gebruikt.

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

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Het wordt aanbevolen om Amlodipine/Valsartan Sandoz met een beetje water in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Gelijktijdig gebruik van Amlodipine/Valsartan Sandoz met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (ook cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bv. obstructieve hypertrofische cardiomyopathie en ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Zwangerschap
Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's). Behalve wanneer voortgezette behandeling met een AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met een AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie
Uitgesproken hypotensie is waargenomen bij 0,4% van de patiënten met ongecompliceerde hypertensie die behandeld werden met amlodipine/valsartan in placebogecontroleerde onderzoeken. Bij patiënten met een geactiveerd renine-angiotensinesysteem (zoals patiënten met volume- en/of zoutdepletie die hoge doses diuretica krijgen) die angiotensinereceptorblokkers krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden. Correctie van deze toestand alvorens Amlodipine/Valsartan Sandoz toe te dienen of nauwgezet medisch toezicht bij het starten van de behandeling wordt aanbevolen.

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

Hyperkaliëmie
Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte verhogen (heparine, etc.), vereist voorzichtigheid en frequente controle van de kaliumspiegels.

Nierarteriestenose

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

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

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

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

Nierinsufficiëntie
Dosisaanpassing van Amlodipine/Valsartan Sandoz is niet vereist bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (GFR >30 ml/min/1,73 m^2). Controle van de kaliumspiegels en creatinine wordt aangeraden bij matige nierinsufficiëntie.

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

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

Intestinaal angio-oedeem
Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder valsartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van valsartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

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

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) naar amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong ging amlodipine gepaard met meer meldingen van longoedeem, hoewel er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en sterfte.

Stenose van de aorta en de mitralisklep
Net als met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan stenose van de mitralisklep of significante stenose van de aorta die niet ernstig is.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

Amlodipine/Valsartan Sandoz is niet bestudeerd bij een andere patiëntenpopulatie dan met hypertensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die vaak voorkomen met deze combinatie
Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd met amlodipine/valsartan en andere geneesmiddelen.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik
Andere antihypertensieve middelen
Vaak gebruikte antihypertensieve middelen (bv. alfablokkers, diuretica) en andere geneesmiddelen die hypotensieve bijwerkingen kunnen veroorzaken (bv. tricyclische antidepressiva, alfablokkers voor de behandeling van goedaardige prostaathyperplasie) kunnen het antihypertensieve effect van de combinatie verhogen.

Interacties met amlodipine
Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen
Grapefruit of grapefruitsap
Toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan toenemen bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik
CYP3A4-remmers
Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolderivaten antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant toenemen. De klinische vertaling van deze

farmacokinetische variaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

CYP3A4-inductoren (anti-epileptica [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, Hypericum perforatum)
Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4, kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom moet de bloeddruk worden gecontroleerd en moet de dosering worden overwogen, zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, *Hypericum perforatum*)

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

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

Tacrolimus
Er is een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus monitoring van de bloedspiegels van tacrolimus en dosisaanpassing van tacrolimus, indien van toepassing.

In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik
Andere
In klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

Interacties met valsartan
Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen
Lithium
Omkeerbare stijgingen in de serumlithiumspiegels en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder valsartan. Daarom wordt nauwlettende controle van de lithiumspiegel in het serum aanbevolen tijdens gelijktijdig gebruik. Als ook een diureticum wordt gebruikt, stijgt het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk nog verder bij gebruik van Amlodipine/Valsartan Sandoz.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen
Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt, wordt voorgeschreven in combinatie met valsartan, wordt controle van de kaliumplasmaspiegels aangeraden.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's
Wanneer angiotensine II-antagonisten gelijktijdig met NSAID's worden toegediend, kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van

angiotensine II-antagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en een stijging van de serumkaliumspiegel. Daarom wordt controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling aanbevolen, evenals voldoende hydratatie van de patiënt.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Valsartan

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

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Tenzij een voortgezette AIIRA-behandeling noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit(verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging van de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA's heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen van wie de moeders AIIRA's hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding
Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. Er zijn geen toereikende gegevens beschikbaar over het gebruik van Amlodipine/Valsartan Sandoz tijdens het geven van borstvoeding, daarom wordt Amlodipine/Valsartan Sandoz niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische onderzoeken over vruchtbaarheid bij gebruik van amlodipine/valsartan.

Valsartan
Valsartan vertoonde geen negatieve reacties op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m^2 (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine
Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers, zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige reacties op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheid van amlodipine/valsartan is beoordeeld in vijf gecontroleerde klinische onderzoeken met 5.175 patiënten, van wie 2.613 valsartan kregen in combinatie met amlodipine. De volgende bijwerkingen kwamen het meest frequent voor, of waren het meest significant of ernstig: nasofaryngitis, influenza, overgevoeligheid, hoofdpijn, syncope, orthostatische hypotensie, oedeem, pitting-oedeem, oedeem in het gezicht, perifeer oedeem, vermoeidheid, blozen, asthenie en opvliegers.

Tabel met bijwerkingen
De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentiegroep met gebruikmaking van de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000,

<1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**		
		Amlodipine/ Valsartan	**Amlodipine**	**Valsartan**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak	–	–
	Influenza	Vaak	–	–
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Hemoglobine en hematocriet verlaagd	–	–	Niet bekend
	Leukopenie	–	Zeer zelden	–
	Neutropenie	–	–	Niet bekend
	Trombocytopenie, soms met purpura	–	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stof-wisselingsstoornissen	Hyperglykemie	–	Zeer zelden	–
	Hyponatriëmie	Soms	–	–
Psychische stoornissen	Depressie	–	Soms	–
	Angst	Zelden	–	–
	Insomnia/ slaapstoornissen	–	Soms	–
	Stemmingswisselingen	–	Soms	–
	Verwardheid	–	Zelden	–
Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	–	–
	Duizeligheid	Soms	Vaak	–
	Posturale duizeligheid	Soms	–	–
	Smaakstoornissen	–	Soms	–
	Extrapiramidaal syndroom	–	Niet bekend	–
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	–
	Hypertonie	–	Zeer zelden	–
	Paresthesie	Soms	Soms	–
	Perifere neuropathie, neuropathie	–	Zeer zelden	–
	Slaperigheid	Soms	Vaak	–
	Syncope	–	Soms	–
	Tremor	–	Soms	–
	Hypesthesie	–	Soms	–
Oogaandoeningen	Visusstoornis	Zelden	Soms	–
	Visusverslechtering	Soms	Soms	–
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Zelden	Soms	–
	Vertigo	Soms	–	Soms
Hart-aandoeningen	Palpitaties	Soms	Vaak	–
	Syncope	Zelden	–	–
	Tachycardie	Soms	–	–
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	–	Zeer zelden	–
	Myocardinfarct	–	Zeer zelden	–

Bloedvat-aandoeningen	Flushing	–	Vaak	–
	Hypotensie	Zelden	Soms	–
	Orthostatische hypotensie	Soms	–	–
	Vasculitis	–	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms
	Dyspneu	–	Soms	–
	Faryngolaryngeale pijn	Soms	–	–
	Rhinitis	–	Soms	–
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms
	Veranderde stoelgang	–	Soms	–
	Constipatie	Soms	–	–
	Diarree	Soms	Soms	–
	Droge mond	Soms	Soms	–
	Dyspepsie	–	Soms	–
	Gastritis	–	Zeer zelden	–
	Gingivahyperplasie	–	Zeer zelden	–
	Nausea	Soms	Vaak	–
	Pancreatitis	–	Zeer zelden	–
	Braken	–	Soms	–
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctietests afwijkend, waaronder verhoging van bilirubine in het bloed	–	Zeer zelden*	Niet bekend
	Hepatitis	–	Zeer zelden	–
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	–	Zeer zelden	–
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia	–	Soms	–
	Angio-oedeem	–	Zeer zelden	Niet bekend
	Bulleuze dermatitis	–	–	Niet bekend
	Erytheem	Soms	–	–
	Erythema multiforme	–	Zeer zelden	–
	Exantheem	Zelden	Soms	–
	Hyperhidrose	Zelden	Soms	–
	Fotosensibiliteitsreactie	–	Soms	–
	Pruritus	Zelden	Soms	Niet bekend
	Purpura	–	Soms	–
	Rash	Soms	Soms	Niet bekend
	Verkleuring van de huid	–	Soms	–
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	–	Zeer zelden	–
	Exfoliatieve dermatitis	–	Zeer zelden	–
	Stevens-Johnson syndroom	–	Zeer zelden	–
	Quincke-oedeem	–	Zeer zelden	–
	Toxische epidermale necrolyse	–	Niet bekend	–
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Soms	Soms	–
	Rugpijn	Soms	Soms	–
	Gewrichtszwelling	Soms	–	–
	Spierspasme	Zelden	Soms	–

	Myalgie	–	Soms	Niet bekend
	Enkelzwelling	–	Vaak	–
	Zwaar gevoel	Zelden	–	–
Nier- en urineweg-aandoeningen	Creatinine in het bloed verhoogd	–	–	Niet bekend
	Mictiestoornis	–	Soms	–
	Nycturie	–	Soms	–
	Pollakisurie	Zelden	Soms	–
	Polyurie	Zelden	–	–
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	–	–	Niet bekend
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Impotentie	–	Soms	–
	Erectiele dysfunctie	Zelden	–	–
	Gynaecomastie	–	Soms	–
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie	Vaak	Soms	–
	Ongemak, malaise	–	Soms	–
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms
	Oedeem in het gezicht	Vaak	–	–
	Flushing, opvlieger	Vaak	–	–
	Non-cardiale pijn op de borst	–	Soms	–
	Oedeem	Vaak	Vaak	–
	Perifeer oedeem	Vaak	–	–
	Pijn	–	Soms	–
	Pitting-oedeem	Vaak	–	–
Onderzoeken	Kalium in het bloed verhoogd	–	–	Niet bekend
	Gewichtstoename	–	Soms	–
	Gewichtsafname	–	Soms	–

* Meestal samenhangend met cholestase.

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

% patiënten met perifeer oedeem		**Valsartan (mg)**				
		0	40	80	160	320
Amlodipine (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	nvt	nvt	9,0	9,5

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

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten
Bijwerkingen die eerder zijn gemeld met één van de individuele componenten (amlodipine of valsartan), kunnen eveneens mogelijke bijwerkingen zijn bij gebruik van amlodipine/valsartan, zelfs als ze niet in klinische onderzoeken of tijdens de post-marketing periode werden waargenomen.

Amlodipine

Vaak	Slaperigheid, duizeligheid, palpitaties, buikpijn, misselijkheid, zwelling van de enkels.
Soms	Slapeloosheid, stemmingswisselingen (waaronder angstgevoelens), depressie, tremor, dysgeusie, syncope, hypesthesie, visusstoornissen (waaronder diplopie), tinnitus, hypotensie, dyspneu, rhinitis, braken, dyspepsie, alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, pruritus, exantheem, myalgie, spierkrampen, pijn, mictiestoornis, toegenomen mictiefrequentie, impotentie, gynaecomastie, pijn op de borst, malaise, gewichtstoename, gewichtsafname.
Zelden	Verwardheid.
Zeer zelden	Leukocytopenie, trombocytopenie, allergische reacties, hyperglykemie, hypertonie, perifere neuropathie, myocardinfarct, aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrillatie), vasculitis, pancreatitis, gastritis, gingivahyperplasie, hepatitis, geelzucht, leverenzymen verhoogd*, angio-oedeem, erythema multiforme, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, Angio-oedeem, fotosensibiliteit.
Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse

*meestal samenhangend met cholestase

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Valsartan

Zeer zelden	Intestinaal angio-oedeem
Niet bekend	Daling van hemoglobine, daling van hematocriet, neutropenie, trombocytopenie, verhoging van het serumkalium, verhoging van de leverfunctiewaarden waaronder verhoging van het serumbilirubine, nierfalen en nierinsufficiëntie, verhoging van het serumcreatinine, angio-oedeem, myalgie, vasculitis, overgevoeligheid met inbegrip van serumziekte.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Er is geen ervaring betreffende overdosering met amlodipine/valsartan. Het voornaamste symptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en potentieel langdurige systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling
Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool aan gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine geeft een significante daling van de amlodipine-absorptie. Klinisch significante hypotensie

als gevolg van een overdosis Amlodipine/Valsartan Sandoz vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, met frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, de extremiteiten hoog leggen en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan gunstig zijn door het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

Actief-gecontroleerde studies bij patiënten die niet-responders waren voor monotherapie Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische dalbloeddruk in zittende houding van <90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 160 mg valsartan. Deze normalisatie trad op bij 75% van de patiënten die amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen en bij 62% van de patiënten die amlodipine/valsartan 5 mg/160 mg kregen, vergeleken met 53% van de patiënten die 160 mg valsartan bleven nemen. De toevoeging van 10 mg en 5 mg amlodipine leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met respectievelijk 6,0/4,8 mmHg en 3,9/2,9 mmHg, vergeleken met patiënten die uitsluitend 160 mg valsartan bleven nemen.

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen liet een normalisatie van de bloeddruk (diastolische dalbloeddruk in zittende houding van <90 mmHg aan het eind van het onderzoek) zien bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle was met 10 mg amlodipine. Deze normalisatie trad op bij 78% van de patiënten die

amlodipine/valsartan 10 mg/160 mg kregen, vergeleken met 67% van de patiënten die 10 mg amlodipine bleven nemen. De toevoeging van 160 mg valsartan leidde tot een bijkomende verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk met 2,9/2,1 mmHg, vergeleken met patiënten die uitsluitend 10 mg amlodipine bleven nemen.

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

In twee langetermijn follow-up onderzoeken bleef het effect van amlodipine/valsartan meer dan één jaar behouden. Plotselinge stopzetting van amlodipine/valsartan ging niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Leeftijd, geslacht, ras en body mass index (≥30 kg/m^2, <30 kg/m^2) hadden geen invloed op de respons op amlodipine/valsartan.

Amlodipine/valsartan is uitsluitend bestudeerd bij patiënten met hypertensie. Valsartan is bestudeerd bij patiënten na een myocardinfarct en bij patiënten met hartfalen. Amlodipine is bestudeerd bij patiënten met chronische stabiele angina, vasospastische angina en angiografisch gedocumenteerde coronaire vaataandoeningen.

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

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

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

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

Net als bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanning (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken is amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en

mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine verandert de functie van de sino-atriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste bijwerkingen op de elektrocardiografische parameters waargenomen.

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

Er werden in totaal 33.357 hypertensie patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via elektrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of huidig sigaretten roken (21,9%).

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

Valsartan
Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT_1 receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De verhoogde plasmaspiegels van angiotensine II als gevolg van AT_1 receptorblokkade met valsartan kan het niet-geblokkeerde AT_2 receptorsubtype stimuleren, wat het effect van de AT_1 receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking op de AT_1 receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000 maal) grotere affiniteit voor de AT_1 receptor dan voor de AT_2 receptor.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE, ook bekend als kininase II, dat angiotensine I in angiotensine II omzet en bradykinine afbreekt. Aangezien angiotensine II-antagonisten geen effect hebben op ACE en geen potentiëring van bradykinine of "substance P" teweegbrengen, is het onwaarschijnlijk dat ze hoest veroorzaken. In klinische onderzoeken waarin valsartan vergeleken werd met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant (p<0,05) lager bij patiënten behandeld met valsartan dan bij degenen behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest gedurende een behandeling met een ACE-remmer hadden 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazide diureticum toegediend kregen last van hoesten, vergeleken met 68,5% van degenen behandeld met een ACE-remmer (p<0,05). Valsartan bindt niet

aan en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is.

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

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagende effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken en deze blijft behouden tijdens lange termijn therapie. Plotselinge stopzetting van valsartan gaat niet gepaard met rebound-hypertensie of andere ongewenste klinische voorvallen.

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van amlodipine en valsartan is lineair.

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

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine in 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is volgens berekeningen tussen de 64% en 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Distributie: Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende werkzame stof aan plasma-eiwitten gebonden is.

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

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

Valsartan

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

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

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

Eliminatie: De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{½\alpha}$ <1 uur en $t_{½ß}$ ongeveer 9 uur). Valsartan wordt voornamelijk via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis) geëlimineerd, grotendeels als onveranderde stof. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/uur en bedraagt de renale klaring 0,62 l/uur (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Ouderen (65 jaar of ouder)

De tijd die nodig is om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Voor de afzonderlijke componenten is er geen bewijs gevonden voor mutageniteit, clastogeniteit of carcinogeniteit.

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

Verminderde vruchtbaarheid
Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het

paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg op basis van mg/m^2). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

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

Onderzoeken naar mutageniteit vertoonden noch op gen- noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

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

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

Bij ratten leidden maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine en hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd bloedureumstikstof en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulsel:
Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg, filmomhulde tabletten
Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg, filmomhulde tabletten
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Macrogol 4000
Talk

Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg, filmomhulde tabletten
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Macrogol 4000
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg, filmomhulde tabletten - RVG 116945
Amlodipine/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg, filmomhulde tabletten - RVG 116948
Amlodipine/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg, filmomhulde tabletten - RVG 116949

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2016.
Datum van laatste verlenging: 15 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.5, 4.6, 4.8 en 4.9: 30 mei 2025