

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Exforge<sup>®</sup>, 80 mg/5 mg, film tablete  
Exforge<sup>®</sup>, 160 mg/5 mg, film tablete  
Exforge<sup>®</sup>, 160 mg/10 mg, film tablete

INN: valsartan/amlodipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Exforge, 80 mg/5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 80 mg valsartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Exforge, 160 mg/5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Exforge, 160 mg/10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Exforge, 80 mg/5 mg, film tablete

Okrugle, fasetirane film tablete tamnožute boje sa utisnutim oznakama “NVR” na jednoj strani, a “NV” na drugoj strani.

Exforge, 160 mg/5 mg, film tablete

Ovalne, fasetirane film tablete tamnožute boje sa utisnutim oznakama “NVR” na jednoj strani, a “ECE” na drugoj strani.

Exforge, 160 mg/10 mg, film tablete

Ovalne, fasetirane film tablete tamnožute boje sa utisnutim oznakama “NVR” na jednoj strani, a “UIC” na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije.

Lek Exforge je indikovano kod odraslih pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan primenom samo amlodipina ili samo valsartana.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza leka Exforge je jedna tableta dnevno.

Lek Exforge, 80 mg/5 mg se može primenjivati kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom amlodipina u dozi od 5 mg ili valsartana u dozi od 80 mg.

Lek Exforge, 160 mg/5 mg se može primenjivati kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom amlodipina u dozi od 5 mg ili valsartana u dozi od 160 mg.

Lek Exforge, 160 mg/10 mg se može primenjivati kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan pojedinačnom primenom amlodipina u dozi od 10 mg ili valsartana u dozi od 160 mg ili lekom Exforge 160 mg/5 mg.

Lek Exforge se može primenjivati sa ili bez hrane.

Pre prelaska na fiksnu kombinaciju doza, preporučuje se individualno titriranje doze pojedinačnim komponentama leka (tj. amlodipinom i valsartanom). Ukoliko je klinički opravdano, može se razmotriti direktni prelaz sa monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Pacijenti koji uzimaju valsartan i amlodipin u odvojenim tabletama/kapsulama, mogu se prebaciti na lek Exforge koji sadrži iste doze ovih lekova.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih kliničkih podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Ne zahteva se podešavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod umerenog oštećenja funkcije bubrega preporučuje se praćenje vrednosti kalijuma i kreatinina.

#### Oštećenje funkcije jetre

Lek Exforge je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Kod primene leka Exforge potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bilijarnim opstruktivnim poremećajima (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, bezolestaze, maksimalna preporučena doza valsartana je 80 mg. Nisu utvrđene preporuke za doziranje amlodipina kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Pri prelasku na amlodipin ili lek Exforge kod kvalifikovanih hipertenzivnih pacijenata (videti odeljak 4.1) sa oštećenjem funkcije jetre, treba koristiti najnižu dostupnu dozu amlodipina u monoterapiji ili amlodipin komponente.

#### Stariji pacijenti (65 godina starosti ili više)

Kod starijih pacijenata je potreban oprez prilikom povećavanja doze. Pri prelasku na amlodipin ili lek Exforge kod kvalifikovanih hipertenzivnih starijih pacijenata (videti odeljak 4.1), treba koristiti najnižu dostupnu dozu amlodipina u monoterapiji ili amlodipin komponente.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Exforge kod dece ispod 18 godina starosti nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primene

Oralna primena.

Preporučuje se uzimanje leka Exforge sa malo vode.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na aktivne supstance, derivate dihidropiridina, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza iolestaza.
- istovremena primena leka Exforge sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljak 4.5 i 5.1.).

- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- teška hipotenzija.
- šok (uključujući kardiogeni šok).
- opstrukcija protoka u levoj komori (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i stenoza aorte visokog stepena).
- hemodinamski nestabilna insuficijencija srca posle akutnog infarkta miokarda.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost amlodipina u hipertenzivnoj krizi.

##### Trudnoća

Primenu antagonistu receptora angiotenzina II (AIIRA) ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim u slučaju procene da je nastavak terapije lekovima iz grupe AIIRA neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnostikuje, lečenje AIIRA-om treba odmah prekinuti i ako je odgovarajuće, započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

##### Pacijenti sa gubitkom natrijuma i/ili volumena

Izražena hipotenzija bila je zabeležena kod 0,4% pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom lečenih lekom Exforge u placebo-kontrolisanim studijama. Kod pacijenata sa aktiviranim renin-angiotenzin sistemom (kao što su pacijenti sa gubitkom volumena i/ili soli koji primaju velike doze diuretika) koji su dobijali blokatore angiotenzinskih receptora, može se javiti simptomatska hipotenzija. Zbog toga se preporučuje korekcija ovog stanja pre primene leka Exforge ili pažljivo praćenje pacijenta na početku terapije.

Ako dođe do hipotenzije tokom primene leka Exforge, pacijenta treba staviti u ležeći položaj i ukoliko je neophodno, dati i.v. infuziju fiziološkog rastvora. Terapija može da se nastavi kad se krvni pritisak stabilizuje.

##### Hiperkalemija

Kod istovremene primene suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum, zamene za soli koje sadrže kalijum ili kod drugih medicinskih proizvoda koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma (heparin, itd.), potreban je oprez i češća kontrola koncentracije kalijuma u serumu.

##### Stenoza renalne arterije

Lek Exforge treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa unilateralnom ili bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega pošto se kod ovih pacijenata mogu povećati koncentracije uree u krvi i kreatinin u serumu.

##### Transplantacija bubrega

Do sada nema dovoljno iskustava o bezbednosti primene kombinacije valsartan/amlodipin kod pacijenata koji su nedavno imali transplantaciju bubrega.

##### Oštećenje funkcije jetre

Valsartan se gotovo u potpunosti eliminiše nepromenjen preko žuči. Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo i PIK vrednosti su veće kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; nisu utvrđene preporuke o doziranju. Zbog toga je potreban poseban oprez kada se lek Exforge daje pacijentima sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre ili bilijarnim opstruktivnim poremećajima.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bezolestaze, maksimalna preporučena doza valsartana je 80 mg.

### Oštećenje funkcije bubrega

Podšavanje doze leka Exforge nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Savetuje se praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

### Primarni hiperaldosteronizam

Kod pacijenata sa primarnim hiperaldosteronizmom ne bi trebalo primenjivati antagonisti angiotenzina II valsartan, jer na njihov renin-angiotenzinski sistem utiče primarno oboljenje.

### Angioedem

Kod pacijenata lečenih valsartanom zabeležen je angioedem, uključujući oticanje larinksa i glotisa, koje dovodi do opstrukcije disajnih puteva i/ili oticanja lica, usana, farinksa i/ili jezika. Kod nekih od ovih pacijenata, ranije se javljao angioedem sa drugim lekovima, uključujući inhibitore ACE. Kod pacijenata kod kojih se javi angioedem, potrebno je odmah obustaviti primenu leka Exforge i ne treba ga ponovo primenjivati.

### Srčana insuficijencija/stanje posle infarkta miokarda

Kao posledica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sistema, promene u bubrežnoj funkciji se mogu predvideti kod određenih pojedinaca. Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom, čija bubrežna funkcija zavisi od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema, terapija ACE inhibitorima i antagonistima angiotenzinskih receptora može dovesti do oligurije i/ili progresivne azotemije (retko), sa akutnom bubrežnom insuficijencijom i/ili smrću. Slični ishodi su zabeleženi sa valsartanom. Evaluacija pacijenata sa insuficijencijom srca ili stanjem posle infarkta miokarda uvek treba da uključi procenu funkcije bubrega.

U dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj studiji (PRAISE-2) amlodipina kod pacijenata sa insuficijencijom srca neishemijske etiologije klase III i IV prema NYHA klasifikaciji (engl. *New York Heart Association Classification*, NYHA), amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izveštaja o plućnom edemu, uprkos činjenici da nije nađena značajna razlika u učestalosti pogoršanja insuficijencije srca, u poređenju sa placebo.

Blokatore kalcijumovih kanala, uključujući amlodipin, treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, s obzirom da oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

### Stenoza aortne i mitralne valvule

Kao i sa drugim vazodilatatorima, indikovano je poseban oprez kod pacijenata sa mitralnom stenozom ili značajnom aortnom stenozom koja nije visokog stepena.

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Pokazano je da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blockers*, ARB) ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije, i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu slabost). Zbog toga se ne preporučuje dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kroz kombinovanu primenu ACE inhibitora, antagonista angiotenzinskih receptora ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko je apsolutno neophodna terapija dvostrukom blokadom, trebalo bi da se sprovedi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. Kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora ne smeju se primenjivati istovremeno.

Lek Exforge nije ispitan ni u jednoj drugoj populaciji pacijenata, osim kod pacijenata s hipertenzijom.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

## Česte interakcije kod kombinacije valsartana i amlodipina sa drugim lekovima

Nisu sprovedena ispitivanja interakcije leka Exforge sa drugim lekovima.

### Uzeti u obzir kod istovremene primene

#### *Drugi antihipertenzivni lekovi*

Često korišćeni antihipertenzivni lekovi (npr. alfa blokatori, diuretici) i drugi lekovi koji mogu izazvati hipotenzivna neželjena dejstva ( npr. triciklični antidepresivi, alfa blokatori za terapiju benigne hiperplazije prostate), mogu pojačati antihipertenzivno dejstvo kombinacije valsartana i amlodipina.

### Interakcije povezane sa amlodipinom

#### Ne preporučuje se istovremena primena

##### *Grejpfrut ili sok od grejpfruta*

Ne preporučuje se primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta, pošto bioraspoloživost može biti povećana kod nekih pacijenata, što dovodi do povećanog sniženja krvnog pritiska.

#### Oprez potreban kod istovremene primene

##### *Inhibitori CYP3A4*

Istovremena primena amlodipina sa jakim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženiji kod starijih pacijenata. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i podešavanje doze.

*Induktori CYP3A4 (antikonvulzivni lekovi: npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon; takođe i rifampicin , kantarion)*

Nakon istovremene primene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može da varira. Zbog toga, potrebno je pratiti krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze, i tokom i nakon istovremene primene drugih lekova naročito onih koji su snažni induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion (*Hypericum perforatum*)).

##### *Simvastatin*

Istovremena primena višestrukih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina, dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu za 77%, u poređenju sa primenom samo simvastatina. Preporučuje se ograničenje doze simvastatina na 20 mg dnevno kod pacijenata na amlodipinu.

##### *Dantrolen (infuzija)*

Kod životinja su zabeleženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom posle primene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se da se izbegava istovremena primena blokatora kalcijumovih kanala, kakav je amlodipin, kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji i kod lečenja maligne hipertermije.

#### Potrebno uzeti u obzir kod istovremene primene

##### *Drugi lekovi*

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

### Interakcije povezane sa valsartanom

#### Ne preporučuje se istovremena primena

### *Litijum*

Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnost su bili prijavljeni tokom istovremene primene sa inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan. Zbog toga, tokom istovremene primene preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu. Ako se diuretik takođe koristi, rizik od toksičnosti litijuma verovatno se može povećati još više sa lekom Exforge.

*Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, zamene za soli koje sadrže kalijum ili druge supstance koje mogu da povećaju koncentraciju kalijuma*

Ukoliko se propisuju medicinski proizvodi koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu savetuje se pažljivo praćenje koncentracije kalijuma.

### *Oprez potreban kod istovremene primene*

*Nesteoridni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući i selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (>3 g/dan) i drugi neselektivni NSAIL*

Kada se antagonisti angiotenzina II primenjuju istovremeno sa NSAIL, može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Pored toga, istovremena primena antagonista angiotenzina II i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Zbog toga, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije na početku terapije, kao i adekvatna hidratacija pacijenta.

*Inhibitori transportera preuzimanja (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (ritonavir)*

Rezultati *in vitro* ispitivanja sa tkivom humane jetre pokazuju da je valsartan supstrat hepatičkog transportera preuzimanja OATP1B1 i hepatičkog efluksnog transportera MRP2. Istovremena primena inhibitora transportera preuzimanja (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (ritonavir) može da poveća sistemsku izloženost valsartanu.

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

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u odnosu na primenu jednog leka koji deluje na RAAS. (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1)

### *Drugi lekovi*

Klinički značajne interakcije nisu zabeležene kod istovremene primene valsartana kao monoterapije i sledećih lekova: cimetidina, varfarina, furosemida, digoksina, atenolola, indometacina, hidrohlorotiazida, amlodipina i glibenklamida.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### *Amlodipin*

Bezbednost amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama je zabeležena reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (videti odeljak 5.3). Primena u trudnoći se preporučuje samo kada nema bezbednije alternativne terapije i kada sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

#### *Valsartan*

Ne preporučuje se primena antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA) tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4), Primena AIIRA je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3 i 4.4).

---

Epidemiološki dokaz o riziku teratogenog dejstva posle izlaganja ACE-inhibitorima tokom prvog trimestra nije ubedljiv. Međutim, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Dok nema kontrolisanih epidemioloških podataka o riziku sa antagonistima receptora angitenzina II (AIIRA), sličan rizik može postojati i za ovu klasu lekova. Osim u slučaju procene da je nastavak terapije AIIRA-om neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnostikuje, lečenje AIIRA-om treba odmah prekinuti i ako je odgovarajuće, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost lekovima grupe AIIRA tokom drugog i trećeg trimestra humane trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramniozu, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ako je do izloženosti AIIRA-ima došlo posle drugog trimestra trudnoće, savetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje fetusa.

Odojčad čije su majke uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (videti odeljak 4.3 i 4.4).

#### Dojenje

Amlodipin se izlučuje u humano mleko. Udeo majčine doze koju prima odojče je procenjeno sa interkvartilnim rasponom od 3-7%, sa maksimumom od 15%. Efekat amlodipina na odojče nije poznato. Nema dostupnih informacija o primeni leka Exforge tokom dojenja, zato se lek Exforge ne preporučuje tokom dojenja i savetuje se alternativni tretman lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

#### Plodnost

Nema kliničkih ispitivanja o uticaju leka Exforge na fertilitnost.

#### Valsartan

Valsartan nema neželjena dejstva na reproduktivne performanse mužjaka i ženki pacova primenom oralnih doza do 200 mg/kg/dan. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene humane doze, računato po mg/m<sup>2</sup> (na osnovu pretpostavljene oralne doze od 320 mg/dan kod pacijenata telesne mase 60 kg).

#### Amlodipin

Zabeležene su reverzibilne biohemijske promene na glavi spermatozoida kod nekih pacijenata koji su lečeni blokatorima kalcijumskih kanala. Nedovoljni su klinički podaci o potencijalnom efektu amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na pacovima, zabeležena su neželjena dejstva na fertilitnost mužjaka (videti odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Pacijenti koji uzimaju lek Exforge i upravljaju vozilima ili rukuju mašinama treba da imaju u vidu da se mogu povremeno javiti vrtoglavica i osećaj umora.

Amlodipin može imati blagi do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod pacijenata koji uzimaju amlodipin i boluju od vrtoglavice, glavobolje, zamora ili mučnine, sposobnost reagovanja može biti smanjena.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost leka Exforge je evaluirana u pet kontrolisanih kliničkih studija kod 5175 pacijenata, od kojih je 2613 primalo valsartan u kombinaciji s amlodipinom. Za sledeće neželjene reakcije je pronađeno da se najčešće javljaju ili su najznačajnije ili teške: nazofaringitis, grip, preosetljivost, glavobolja, sinkopa,

ortostatska hipotenzija, edem, testasti edem, edem na licu, periferni edem, zamor, napadi crvenila, astenija i valunzi.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su prema učestalosti klasifikovane prema sledećoj konvenciji: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$ ; do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MeDRA klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost		
		Exforge	Amlodipin	Valsartan
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	--	--
	Grip	Često	--	--
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	--	--	Nepoznato
	Leukopenija	--	Veoma retko	--
	Neutropenija	--	--	Nepoznato
	Trombocitopenija, ponekad sa purpurom	--	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija	Povremeno	--	--
	Hiperkalcemija	Povremeno	--	--
	Hiperglikemija	--	Veoma retko	--
	Hiperlipidemija	Povremeno	--	--
	Hiperurikemija	Povremeno	--	--
	Hipokalemija	Često	--	--
	Hiponatremija	Povremeno	--	--
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	--	Povremeno	
	Anksioznost	Retko	--	--
	Nesanica/poremećaji spavanja	--	Povremeno	--
	Promene raspoloženja	--	Povremeno	--
	Konfuzija	--	Retko	--
Poremećaji nervnog sistema	Poremećaj koordinacije	Povremeno	--	--
	Vrtoglavica	Povremeno	Često	--
	Posturalna vrtoglavica	Povremeno	--	--
	Disgeuzija	--	Povremeno	--
	Ekstrapiramidni sindrom	--	Nepoznato	--
	Glavobolja	Često	Često	--
	Hipertonija	--	Veoma retko	--
	Parestezija	Povremeno	Povremeno	--
	Periferna neuropatija, neuropatija	--	Veoma retko	--
	Somnolencija	Povremeno	Često	--
	Sinkopa	--	Povremeno	--
	Tremor	--	Povremeno	--
	Hipoestezija	--	Povremeno	--
Poremećaji oka	Smetnje sa vidom	Retko	Povremeno	--
	Oslabljen vid	Povremeno	Povremeno	--
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Retko	Povremeno	--
	Vertigo	Povremeno	--	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno	Često	--
	Sinkopa	Retko	--	--
	Tahikardija	Povremeno	--	--



	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	--	Veoma retko	--
	Infarkt miokarda	--	Veoma retko	--
Vaskularni poremećaji	Napadi crvenila	--	Često	--
	Hipotenzija	Retko	Povremeno	--
	Ortostatska hipotenzija	Povremeno	--	--
	Vaskulitis	--	Veoma retko	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Povremeno	Veoma retko	Povremeno
	Dispneja	--	Povremeno	--
	Faringolaringealni bol	Povremeno	--	--
	Rinitis	--	Povremeno	--
Gastrointestinalni poremećaji	Nelagodnost u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena	Povremeno	Često	Povremeno
	Promena u radu creva	--	Povremeno	--
	Konstipacija	Povremeno	--	--
	Dijareja	Povremeno	Povremeno	--
	Suva usta	Povremeno	Povremeno	--
	Dispepsija	--	Povremeno	--
	Gastritis	--	Veoma retko	--
	Hiperplazija gingive	--	Veoma retko	--
	Mučnina	Povremeno	Često	--
	Pankreatitis	--	Veoma retko	--
	Povraćanje	--	Povremeno	--
	Hepatobilijarni poremećaji	Abnormalni testovi funkcije jetre uključujući povećanje bilirubina u krvi	--	Veoma retko*
Hepatitis		--	Veoma retko	--
Intrahepatička holestaza, žutica		--	Veoma retko	--
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	--	Povremeno	--
	Angioedem	--	Veoma retko	Nepoznato
	Bulozni dermatitis	--	--	Nepoznato
	Eritem	Povremeno	--	--
	Multiformni eritem	--	Veoma retko	--
	Egzantem	Retko	Povremeno	--
	Hiperhidroza	Retko	Povremeno	--
	Reakcija fotosenzitivnosti	--	Povremeno	--
	Svrab	Retko	Povremeno	Nepoznato
	Purpura	--	Povremeno	--
	Osip	Povremeno	Povremeno	Nepoznato
	Obezbojenost kože	--	Povremeno	--
	Urtikarija i drugi oblici osipa	--	Veoma retko	--
	Eksfolijativni dermatitis	--	Veoma retko	--
	<i>Steven-Johnson-ov</i> sindrom	--	Veoma retko	--
	<i>Quincke-ov</i> edem	--	Veoma retko	--
	Toksična epidermalna nekroliza	--	Nepoznato	--
Poremećaji mišićno-	Artralgija	Povremeno	Povremeno	--

koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Povremeno	Povremeno	--
	Otok zglobova	Povremeno	--	--
	Mišićni spazam	Retko	Povremeno	--
	Mijalgija	--	Povremeno	Nepoznato
	Otok članaka	--	Često	--
	Osećaj težine	Retko	--	--
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povećanje koncentracije kreatinina u krvi	--	--	Nepoznato
	Poremećaj mikturicije	--	Povremeno	--
	Nokturija	--	Povremeno	--
	Polakiurija	Retko	Povremeno	--
	Poliurija	Retko	--	--
	Isuficijencija i oštećenje funkcije bubrega	--	--	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija	--	Povremeno	--
	Eretilna disfunkcija	Retko	--	--
	Ginekomastija	--	Povremeno	--
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Često	Povremeno	--
	Nelagoda, slabost	--	Povremeno	--
	Umor	Često	Često	Povremeno
	Edem lica	Često	--	--
	Naleti crvenila, valunzi	Često	--	--
	Nekardijalna bol u grudima	--	Povremeno	--
	Edem	Često	Često	--
	Periferni edem	Često	--	--
	Bol	--	Povremeno	--
	Testasti edem	Često	--	--
Ispitivanja	Povećanje koncentracije kalijuma u krvi	--	--	Nepoznato
	Povećanje telesne mase	--	Povremeno	--
	Smanjenje telesne mase	--	Povremeno	--

\* Najčešće udruženo sa holestazom

### Dodatne informacije o kombinaciji

Periferni edem, kao poznato neželjeno dejstvo amlodipina, generalno je zabeležen sa manjom učestalošću kod pacijenata koji su primali kombinaciju valsartana/amlopidina, nego kod onih koji su primali samo amlodipin. U dvostruko slepim, kontrolisanim kliničkim ispitivanjima incidenca perifernih edema po dozi bila je sledeća:

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

Srednja incidenca perifernih edema ravnomerno raspoređena u svim dozama iznosila je 5,1% kod kombinacije valsartana/amlopidina.

### Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Neželjene reakcije koji su prethodno bile zabeležene kod primene pojedinačnih komponenti ( amlodipina ili valsartana) mogu biti potencijalne neželjene reakcije i leka Exforge, čak i ako nisu bile zabeležene u kliničkim ispitivanjima ili u postmarketinškom periodu.

#### Amlodipin

<i>Često</i>	Somnolencija, vrtoglavica, palpitacije, abdominalna bol, mučnina, otok članaka
<i>Povremeno</i>	Nesanica, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija, tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, poremećaj vida (uključujući diplopiju), tinitus, hipotenzija, dispneja, rinitis, povraćanje, dispepsija, alopecija, purpura, obezbojenost kože, hiperhidroza, svrab, egzantem, mijalgija, grčevi u mišićima, bol, poremećaj mikturicije, povećana učestalost mokrenja, impotencija, ginekomastija, bol u grudima, porast telesne mase, smanjenje telesne mase.
<i>Retko</i>	Konfuzija
<i>Veoma retko</i>	Leukocitopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertenzija, periferna neuropatija, infarkt miokarda, aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive, hepatitis, žutica, povećanje hepatičkih enzima*, angioedem, multiformni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, <i>Steven-Johnson</i> -ov sindrom, <i>Quincke</i> -ov edem, fotosenzitivnost
<i>Nepoznato</i>	Toksična epidermalna nekroliza

\* Najčešće udruženo sa holestazom

Zabeleženi su izuzetni slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

#### Valsartan

<i>Nepoznato</i>	Smanjenje vrednosti hemoglobina, smanjenje vrednosti hematokrita, neutropenija, trombocitopenija, povećanje koncentracije kalijuma u serumu, povećanje vrednosti hepatičkih funkcija uključujući povećanje vrednosti bilirubina u serumu, insuficijencija i poremećaj funkcije bubrega, povećanje koncentracije kreatinina u serumu, angioedem, bolovi u mišićima, vaskulitis, preosetljivost uključujući serumsku bolest.
------------------	--

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Nema iskustva sa predoziranjem lekom Exforge. Glavni simptom predoziranja valsartanom moguće da je izražena hipotenzija, praćena vrtoglavicom. Predoziranje amlodipinom može da dovede do preterane periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Opisani su slučajevi značajne i potencijalno produžene sistemske hipotenzije, uključujući i stanje šoka sa fatalnim ishodom.

## Terapija

Ako od uzimanja leka nije prošlo mnogo vremena, razmotriti indukciju povraćanja i gastričnu lavažu. Primena aktivnog uglja zdravim dobrovoljcima neposredno ili do dva sata od uzimanja amlodipina dovela je do značajnog smanjenja resorpcije leka.

Klinički značajna hipotenzija, kao rezultat predoziranja lekom Exforge, zahteva primenu aktivnih, potpornih kardioloških mera, uključujući čestu kontrolu kardijalne i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i pažljivo praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučenog urina. Vazokonstriktor može da bude od pomoći u uspostavljanju normalnog vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, uz pretpostavku da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Kalcijum glukonat, primenjen intravenski, može da bude od koristi u poništavanju efekata blokade kalcijumovih kanala.

Valsartan i amlodipin se najverovatnije ne mogu ukloniti iz organizma hemodijalizom

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; antagonisti angiotenzina II, kombinacije; antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijumskih kanala

**ATC šifra:** C09DB01

Lek Exforge sadrži kombinaciju dva antihipertenzivna leka sa komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog pritiska kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada grupi antagonista kalcijumovih kanala, a valsartan grupi antagonista angiotenzina II. Kombinacija ova dva leka ima aditivno antihipertenzivno dejstvo, koje snižava krvni pritisak u većem stepenu od onog koji se postiže primenom pojedinačnih komponenti.

### Valsartan/Amlodipin

Kombinacija amlodipina i valsartana dovodi do dozno-zavisnog dodatnog sniženja krvnog pritiska unutar terapijskog raspona doza. Antihipertenzivni efekat pojedinačne doze ove kombinacije traje tokom 24 sata.

### Placebo-kontrolisana ispitivanja

U dve placebo-kontrolisane studije, više od 1400 pacijenata sa hipertenzijom primilo je lek Exforge jednom dnevno. U ispitivanju su učestvovali odrasli sa blagom do umerenom, nekomplikovanom esencijalnom hipertenzijom (srednji dijastolni krvni pritisak u sedećem položaju  $\geq 95$  i  $< 110$  mm Hg). Srčana insuficijencija, dijabetes melitus tip I i slabo kontrolisan dijabetes melitus tip II i preživljen infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult u poslednjih godinu dana, bili su kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije.

### Aktivno-kontrolisana ispitivanja kod pacijenata koji nisu reagovali na monoterapiju

U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivnim lekom kontrolisanoj studiji, sa paralelnim grupama, kombinacija valsartan/amlodipin 160 mg/10 mg i 160 mg/5 mg dovela je do normalizacije povišenog krvnog pritiska (dijastolni krvni pritisak  $<$  od 90 mmHg na kraju ispitivanja, u sedećem položaju) kod 75%, odnosno 62% pacijenta kod kojih hipertenzija nije bila adekvatno kontrolisana valsartanom u dozi od 160 mg, u poređenju sa 53% pacijenta na monoterapiji valsartanom od 160 mg. Dodatak amlodipina u dozi 10 mg, odnosno 5 mg doveo je do dodatnog sniženja sistolnog/dijastolnog pritiska za 6,0/4,8 mmHg, odnosno 3,9/2,9 mmHg u poređenju sa pacijentima koji su nastavili da uzimaju samo valsartan 160 mg.

U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivnim lekom kontrolisanoj studiji, sa paralelnim grupama, kombinacija valsartan/amlodipin 160 mg/10 mg dovela je do normalizacije povišenog krvnog pritiska (dijastolni krvni pritisak  $<$  od 90 mmHg na kraju ispitivanja, u sedećem položaju) kod 78% pacijenta kod kojih pritisak nije bio adekvatno kontrolisan samo amlodipinom, u poređenju sa 67% pacijenata koji su ostali na monoterapiji amlodipinom 10 mg. Dodatak valsartana u dozi 160 mg doveo je do dodatnog sniženja sistolnog/dijastolnog pritiska od 2,9/2,1 mmHg, u poređenju sa pacijentima koji su ostali samo na amlodipinu u dozi 10 mg.

Lek Exforge je takođe bio ispitivan u aktivnim lekom kontrolisanoj studiji na 130 pacijenta sa hipertenzijom koji su imali dijastolni krvni pritisak u sedećem položaju  $\geq 110$  mmHg i  $< 120$  mmHg. U ovoj studiji (krvni pritisak na početku ispitivanja je bio 171/113 mmHg), doza leka Exforge 160 mg/5 mg titrirana do 160 mg/10 mg, snizila je krvni pritisak u sedećem položaju za 36/29 mmHg, u poređenju sa 32/28 mmHg postignutim kombinacijom lizinopril/hidrohlorotiazid 10 mg/12,5 mg, titriranoj do 20 mg/12,5 mg.

U dve dugotrajne studije praćenja pacijenata, efekat leka Exforge bio je održan duže od jedne godine. Nagli prekid primene leka nije bio udružen sa brzim porastom krvnog pritiska.

Starost, pol i rasa i indeks telesne mase ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) nisu uticali na terapijski odgovor leka Exforge.

Lek Exforge je ispitivan samo kod pacijenata sa hipertenzijom. Valsartan je ispitivan kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i posle infarkta miokarda. Amlodipin je ispitivan kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pektoris, vazospastičnom anginom pektoris i koronarnom arterijskom bolešću potvrđenom angiografski.

### Amlodipin

Amlodipin, komponenta leka Exforge, inhibiše transmembranski ulaz jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina uključuje direktni relaksantni efekat na vaskularni glatki mišić izazivajući smanjenje perifernog vaskularnog otpora i sniženje krvnog pritiska. Eksperimentalni podaci sugerišu da se amlodipin vezuje i za dihidropiridinska i nedihidropiridinska mesta vezivanja u kalcijumovom kanalu. Kontraktilni procesi u srčanom i vaskularnom glatkom mišiću zavise od protoka ekstracelularnih jona kalcijuma u ćelije ovih mišića preko specifičnih jonskih kanala.

Posle primene terapijskih doza amlodipina pacijentima sa hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije i sniženja krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju. Ovo sniženje pritiska nije praćeno značajnijim promenama srčane frekvence ili nivoima kateholamina u plazmi tokom hronične primene.

Koncentracije leka u plazmi su u korelaciji sa postignutim efektom i kod mladih i kod starijih pacijenata.

Kod pacijenata s hipertenzijom i normalnom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina dovode do smanjenja renalnog vaskularnog otpora i do povećanja brzine glomerularne filtracije i efektivnog renalnog protoka plazme, bez promena u filtracionoj frakciji i bez proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijumovih kanala, hemodinamska merenja srčane funkcije u mirovanju i tokom napora kod pacijenata sa normalnom ventrikularnom funkcijom tretiranih amlodipinom, pokazuju, generalno, malo povećanje u kardijalnom indeksu, bez značajnijeg uticaja na dP/dt ili na dijastolni pritisak ili volumen leve komore. U hemodinamskim studijama, primena amlodipina nije bila udružena sa negativnim inotropnim efektom kada se lek primenjivao u terapijskim dozama kod intaktnih životinja i ljudi, čak i kada je primenjivan u kombinaciji sa beta blokatorima.

Amlodipin ne menja funkciju sinoatrijalnog čvora i atrioventrikularno sprovođenje kod intaktnih životinja i ljudi. U kliničkim studijama, u kojima je amlodipin bio primenjivan u kombinaciji sa beta-blokatorima kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom pektoris, nisu zabeleženi neželjeni efekti na elektrokardiografske parametre.

### Primena kod pacijenata sa hipertenzijom

Randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje morbiditeta-mortaliteta nazvano "Antihipertenzivna terapija i sniženje lipida u prevenciji srčanog udara (engl. *Antihipertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT), sprovedeno je da uporedi novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator

kalcijumovih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor), kao terapija prve linije, u poređenju sa tiazidnim diuretikom, hlorotalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umerenoj hipertenziji.

Randomizovano je ukupno 33357 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 godina ili starijih i praćeno u proseku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 pre uključivanja) ili dokumentovanu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), lipoproteine visoke gustine holesterol <35 mg/dL ili <0,906 mmol/L (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), status aktivnih pušača (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda je bio sastavljen od fatalne koronarne bolesti srca ili nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja ishoda između terapije amlodipinom i terapije hlorotalidonom: odnos rizika (engl. *risk ratio*, RR) 0,98 95% CI (0,90 - 1,07) p=0,65. Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda, incidenca insuficijencije srca (sastavni deo složenih kombinovanih kardiovaskularnih ishoda) je bila značajno viša u amlodipinskoj grupi u poređenju sa hlorotalidonskom grupom (10,2% prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu svih uzroka, između terapije zasnovane na amlodipinu i one zasnovane na hlorotalidonu RR 0,96 95% CI [0,89 - 1,02] p=0,20.

### Valsartan

Valsartan je oralno aktivan, snažan i specifičan antagonist receptora za angiotenzin II. Deluje selektivno na AT<sub>1</sub> podtip receptora koji je odgovoran za poznato dejstvo angiotenzina II. Povećanje koncentracije angiotenzina II u plazmi posle blokade AT<sub>1</sub> receptora valsartanom, mogu da dovedu do stimulacije neblokiranog podtipa AT<sub>2</sub> receptora čija stimulacija ima suprotne efekte od stimulacije AT<sub>1</sub> receptora. Valsartan ne ispoljava neku parcijalnu agonističku aktivnost na AT<sub>1</sub> receptoru i ima mnogo (oko 20000 puta) veći afinitet za AT<sub>1</sub>, nego za AT<sub>2</sub> receptor.

Valsartan ne inhibiše ACE, poznati kao kininaza II, koja katalizuje konverziju angiotenzina I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. Pošto nemaju dejstvo na ACE i ne potencira dejstvo bradikina ili supstance P, mala je verovatnoća da antagonisti angiotenzina II izazivaju kašalj. U kliničkim ispitivanjima u kojima je valsartan upoređivan sa ACE inhibitorom, incidenca suvog kašlja bila je značajno niža (p<0,05) kod pacijenata lečenih valsartanom, nego kod onih lečenih ACE inhibitorom (2,6% prema 7,9%). U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o suvom kašlju tokom terapije ACE inhibitorima, kod 19,5% osoba lečenih valsartanom i 19% koji su primali tiazidni diuretik javio se kašalj, dok se kašalj javio kod 68,5% pacijenata tretiranih ACE inhibitorom (p<0,05). Valsartan se ne vezuje i ne blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale za koje je poznato da su važni za kardiovaskularnu regulaciju.

Primena valsartana kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do sniženja krvnog pritiska bez uticaja na brzinu pulsa.

Kod većine pacijenata, posle primene pojedinačne oralne doze leka, početak antihipertenzivne aktivnosti se javlja tokom 2 sata, a maksimalno sniženje krvnog pritiska se postiže za 4-6 h. Antihipertenzivno dejstvo posle primene leka traje duže od 24 sata. Za vreme ponovljene primene, maksimalno sniženje krvnog pritiska bilo kojom dozom postiže se za 2-4 nedelje i održava se tokom dugotrajne terapije. Nagla obustava primene valsartana nije bila povezana sa povratnom hipertenzijom ili drugim neželjenim kliničkim događajima.

### Ostalo: Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*, ONTARGET) i (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*, VA NEPHRON-D) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB).

ONTARGET ispitivanje je sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa diabetes melitusom tip 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa.

VA NEPHRON-D je ispitivanje kod pacijenata sa diabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a uočen je povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora (ARB).

Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom (videti odeljak 4.4).

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je ispitivanje dizajnirano za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) kod pacijenata sa diabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo, a ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na onu koja je primala placebo.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Linearnost

Valsartan i amlodipin imaju lineranu farmakokinetiku.

### Valsartan/Amlodipin

Posle oralne primene leka Exforge maksimalne koncentracije valsartana i amlodipina u plazmi postižu se za 3, odnosno 6 - 8 sati. Brzina i stepen resorpcije aktivnih sastojaka leka Exforge su ekvivalentni sa bioraspoloživošću valsartana i amlodipina, kada se primenjuju kao pojedinačne tablete.

### Amlodipin

*Resorpcija:* Posle oralne primene terapijskih doza samo amlodipina, maksimalne koncentracije leka u plazmi postižu se za 6 - 12 sati. Izračunata vrednost apsolutne biološke raspoloživosti amlodipina kreće se između 64% i 80%. Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

*Distribucija:* Volumen distribucije amlodipina je približno 21 L/kg. U *in vitro* ispitivanjima amlodipina je pokazano da se kod pacijenata sa hipertenzijom približno 97,5% cirkulišućeg leka nalazi vezano za proteine plazme.

*Biotransformacija:* Amlodipin se intenzivno (približno 90%) metaboliše u jetri, u neaktivne metabolite.

*Eliminacija:* Amlodipin se iz plazme eliminiše bifazno sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 30 do 50 sati. Koncentracije leka u plazmi u stanju ravnoteže sa dostižu nakon stalne primene u toku 7 - 8 dana. Urinom se izluči 10% nepromenjenog leka i 60% metabolita amlodipina.

### Valsartan

*Resorpcija:* Posle oralne primene samo valsartana, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 2 - 4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost (mereno preko PIK) valsartanu za oko 40% i maksimalnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50%, mada su za oko 8 sati posle doze, koncentracije valsartana u plazmi slične i kod pacijenta koji su lek uzimali sa hranom i kod onih koji su ga uzimali natašte. Smanjenje PIK, međutim, nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog dejstva i zato se valsartan može uzimati i sa hranom i bez nje.

*Distribucija:* Volumen distribucije valsartana u stanju ravnoteže posle i.v. primene je oko 17 L, što ukazuje da se valsartan ne distribuira u tkiva opsežno. Valsartan se u visokom procentu vezuje za proteine seruma (94-97%), uglavnom za albumin.

*Biotransformacija:* Valsartan se ne transformiše u visokom stepenu i samo oko 20% primenjene doze se izluči u obliku metabolita. Hidroksi-metabolit je identifikovan u plazmi u niskoj koncentraciji (manje od 10% PIK valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki neaktivan.

*Eliminacija:* Koncentracije valsartana u plazmi opadaju multieksponencijalno ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  oko 9 h). Valsartan se primarno eliminiše fecesom (oko 83% doze) i urinom (oko 13% doze), uglavnom u nepromenjenom obliku. Posle i.v. primene klirens valsartana iz plazme je oko 2 L/h, a njegov renalni klirens 0,62 L/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvreme eliminacije valsartana je 6 sati.

## Posebne populacije

### Pedijatrijska populacija (ispod 18 godina)

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o primeni leka u pedijatrijskoj populaciji.

### Stariji pacijenti (65 godina i stariji)

Vreme postizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično i kod mladih i kod starijih pacijenta. Kod starijih pacijenta, klirens amlodipina pokazuje tendenciju opadanja izazivajući povećanje površine ispod krive (PIK) i produženje poluvremena eliminacije.

Srednja sistemska vrednost PIK valsartana veća je za 70% kod starijih osoba nego kod mladih, i zato je potreban oprez kada se doza povećava.

### Oštećenje funkcije bubrega

Renalno oštećenje ne utiče značajnije na farmakokinetiku amlodipina. Očekivano, za jedinjenje čiji je renalni klirens 30% od ukupnog klirensa iz plazme, nije zapažena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

### Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su veoma ograničeni podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre imaju smanjen klirens amlodipina s rezultirajućim povećanjem PIK za 40-60%. U proseku, kod pacijenata sa blagim do umerenim hroničnim oboljenjem jetre, izloženost (određeno preko vrednosti za PIK) valsartanu je dva puta veća u odnosu na onu određenu kod zdravih dobrovoljaca (upareni po godinama, polu i telesnoj masi). Stoga je neophodan oprez kod pacijenata sa oboljenjima jetre (videti odeljak 4.2)

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### Valsartan/Amlodipin

Neželjene reakcije koje su zapažene u ispitivanjima na životinjama i koje bi mogle biti klinički značajne su: histopatološki znaci zapaljenja žlezdi želuca su zabeleženi kod mužjaka pacova pri izloženosti od oko 1,9 (valsartan) i 2,6 (amlodipin) puta većoj, od izloženosti dobijene kliničkim dozama 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Kod većih izloženosti, nastale su ulceracije i erozije sluzokože želuca i kod ženki i kod mužjaka. Slične promene su takođe viđene u grupi koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5 – 11,0 puta veća od izloženosti kod kliničke doze valsartana od 160 mg).

Zapažena je povećana incidenca i težina renalne tubularne bazofilije/hijalinizacije, dilatacije i protoka, intersticijalnog limfocitnog zapaljenja, kao i hipertrofije medije arteriola i to kod izloženosti 8–13 (valsartan) i 7 – 8 (amlodipin) puta većoj od kliničkih doza 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Slične su promene nađene i u grupi koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5 – 11,0 puta veća od kliničkih doza 160 mg valsartana).



U ispitivanju embriofetalnog razvoja pacova, zapažena je povećana učestalost dilatacije uretera, malformisane zadnje strane trupa i neosifikovanih falangi prednjih šapa kod izloženosti oko 12 (valsartan) i 10 (amlodipin) puta većoj od izloženosti dobijene kliničkim dozama 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Dilatacija uretera takođe je nađena u grupi koja je bila samo na valsartanu (izloženost 12 puta veća od izloženosti dobijene kliničkom dozom 160 mg valsartana). U ovom ispitivanju su pronađeni samo umereni znaci toksičnosti kod majke (umereno smanjenje telesne težine). Doza bez štetnog efekta NOEL (engl. *No-Observed-Effect-Level*, NOEL) je u pogledu uticaja na razvoj iznosila trostruki (za valsartan) i četverostruki (za amlodipin) nivo izloženosti (na osnovu PIK).

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti kod pojedinačnih komponenti.

## Amlodipin

### Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja na pacovina i miševima su pokazala odložen datum okota, duže trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunaca u dozama približno 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovu mg/kg.

### Poremećaj fertiliteta

Nije bilo uticaja na fertilitet pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana pre parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta većim\* od maksimalne preporučene humane doze od 10 mg zasnovano na doziranju u mg/m<sup>2</sup>). U drugom ispitivanju na pacovima u kome su mužjaci tretirani amlodipin-besilatom 30 dana u dozi komparabilnoj sa humanom dozom na osnovu mg/kg, zabeleženi su smanjenje folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustina sperme i broj zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

### Karcinogeneza, mutogeneza

Pacovi i miševi tretirani amlodipinom u hrani tokom dve godine, u koncentracijama izračunatih tako da se osiguraju nivoi dnevnih doza 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu pružili dokaze o karcinogenosti. Najveća doza (za miševima slično kao i za pacove, dva puta veća\* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg zasnovano na doziranju u mg/m<sup>2</sup>) je bila blizu maksimalne doze koju su miševi podnosili, ali ne i za pacove.

Ispitivanja mutagenosti su pokazala da nema efekata povezanih s lekom na nivou gena ili hromozoma.

\*procenjeno na osnovu telesne mase pacijenta od 50 kg

## Valsartan

Preklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Kod pacova, toksične doze valsartana za majku (600 mg/kg/dan) tokom zadnjih dana gestacije i laktacije dovele su do smanjenja preživljavanja, manjeg porasta težine i odloženog razvoja (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) kod mladunčadi (videti odeljak 4.6). Ove doze kod pacova (600 mg/kg/dan) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze na osnovu mg/m<sup>2</sup> (proračuni podrazumevaju oralnu dozu od 320 mg/dan i pacijenta od 60 kg).

U prekliničkim ispitivanjima bezbednosti visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) izazvale su kod pacova smanjenje parametara crvenih krvnih ćelija (eritrociti, hemoglobin, hematokrit) i promene u renalnoj hemodinamici (blago povećan azot iz ureje u krvi, renalna tubularna hiperplazija i bazofilija kod mužjaka). Ove doze kod pacova (200 i 600 mg/kg/dan) su oko 6 i 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze na osnovu mg/m<sup>2</sup> (proračuni podrazumevaju oralnu dozu od 320 mg/dan i pacijenta od 60 kg).

Kod marmozet majmuna primena uporedivih doza izazvala je slične promene, iako mnogo teže, posebno u bubregu, gde su promene dovele do nefropatije uključujući povećanje azota iz ureje u krvi i kreatinina.

Kod obe vrste je zabeležena hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih ćelija. Smatra se da su sve promene uzrokovane farmakološkim dejstvima valsartana koji dovodi do dugotrajne hipotenzije, posebno kod marmozet majmuna. Za terapijske doze valsartana kod ljudi, izgleda da hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih ćelija nije značajna.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Exforge<sup>®</sup>, 80 mg/5 mg, film tablete:

*Jezgro tablete:*

celuloza, mikrokristalna  
krospovidon tip A  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijum-stearat

*Film tablete:*

hipromeloza  
makrogol 4000  
talk  
titan-dioksid (E171)  
gvožđe-oksidi, žuti (E172)

Exforge<sup>®</sup>, 160 mg/5 mg, film tablete:

*Jezgro tablete:*

celuloza, mikrokristalna  
krospovidon tip A  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijum-stearat

*Film tablete:*

hipromeloza  
makrogol 4000  
talk  
titan-dioksid (E171)  
gvožđe-oksidi, žuti (E172)

Exforge<sup>®</sup>, 160 mg/10 mg, film tablete:

*Jezgro tablete:*

celuloza, mikrokristalna  
krospovidon tip A  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijum-stearat

*Film tablete:*

hipromeloza  
makrogol 4000  
talk  
titan-dioksid (E171)

gvožđe-oksidi, žuti (E172)  
gvožđe-oksidi, crveni (E172)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.  
Čuvati na temperaturi do 30°C.  
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC aluminijski blister.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd, 11070, Srbija

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Exforge<sup>®</sup>, 80 mg/5 mg, film tablete: 515-01-01349-18-001

Exforge<sup>®</sup>, 160 mg/5 mg, film tablete: 515-01-01350-18-001

Exforge<sup>®</sup>, 160 mg/10 mg, film tablete: 515-01-01351-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 16.04.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.04.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2019.