

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Valodip[®], film tableta, 80 mg/5 mg
Pakovanje: blister, 2 x 14 film tableta

Valodip[®], film tableta, 160 mg/5 mg
Pakovanje: blister, 4 x 7 film tableta

Valodip[®], film tableta, 160 mg/10 mg
Pakovanje: blister, 4 x 7 film tableta

1. KRKA D.D., NOVO MESTO

2. TAD PHARMA GMBH

Proizvođač: **3. KRKA FARMA D.O.O.**

1. Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Slovenija

2. Heinz-Lohmann-Strasse 5, Cuxhaven, Nemačka

Adresa: **3. V. Holjevca 20/E, Jastrebarsko, Hrvatska**

Podnosilac zahteva: **KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd**

1. IME LEKA

Valodip[®], 80 mg/5 mg, film tablete
Valodip[®], 160 mg/5 mg, film tablete
Valodip[®], 160 mg/10 mg, film tablete

INN: valsartan /amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Valodip 80 mg/5 mg film tableta:

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

Valodip 160 mg/5 mg film tableta:

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

Valodip 160 mg/10 mg film tableta:

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.

Valodip 80 mg/5 mg film tableta:

Braonkastožute, okrugle, blago bikonveksne, film tablete sa zakošenim ivicama i mogućim tamnim tačkama. Prečnik tablete: 8 mm, debljina 3,0 mm – 4,3 mm.

Valodip 160 mg/5 mg film tableta:

Braonkastožute, ovalne, bikonveksne, film tablete sa mogućim tamnim tačkama. Dimenzije tablete: 13 mm x 8 mm, debljina: 3,8 mm – 5,4 mm.

Valodip 160 mg/10 mg film tableta:

Braonkastožute, ovalne, bikonveksne, film tablete. Dimenzije tablete: 13 mm x 8 mm, debljina: 3,8 mm – 5,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje esencijalne hipertenzije.

Lek Valodip je indikovano kod odraslih pacijenata čiji se krvni pritisak ne može adekvatno kontrolisati monoterapijom valsartanom ili amlodipinom.

4.2. Doziranje i način primene

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Doziranje

Preporučena doza leka Valodip je jedna tableta dnevno.

Lek Valodip 80 mg/5 mg može se primenjivati kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan samo valsartanom u dozi od 80 mg ili amlodipinom u dozi od 5 mg.

Lek Valodip 160 mg/5 mg može se primenjivati kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan samo valsartanom u dozi od 160 mg ili amlodipinom u dozi od 5 mg.

Lek Valodip 160 mg/10 mg može se primenjivati kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan samo valsartanom u dozi od 160 mg i amlodipinom u dozi od 10 mg, ili lekom Valodip, jačine 160 mg/5 mg.

Lek Valodip se može uzimati sa hranom ili bez nje.

Preporučuje se individualna titracija doza pojedinačnim komponentama leka (tj. valsartanom i amlodipinom) pre prelaska na fiksnu kombinaciju. Ukoliko je klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelaz sa monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Da bi pacijentima bilo jednostavnije, oni koji uzimaju valsartan i amlodipin u odvojenim tabletama/kapsulama mogu se prebaciti na lek Valodip koji sadrži iste doze ovih lekova.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih kliničkih podataka za pacijente sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega. Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Savetuje se praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina kod pacijenta sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Primena leka Valodip je kontraindikovana kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Kod primene leka Valodip potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili poremećajima bilijarne opstrukcije (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bezolestaze, maksimalna preporučena doza valsartana iznosi 80 mg. Preporuke za doziranje amlodipina nisu utvrđene kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Prilikom prebacivanja hipertenzivnih pacijenata, koji ispunjavaju uslove za lečenje (videti odeljak 4.1), sa oštećenjem funkcije jetre na amlodipin ili na lek Valodip, treba da se koristi najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

Starije osobe (starosti 65 godina ili više)

Neophodan je oprez prilikom povećavanja doze kod starijih pacijenata. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih pacijenata koji ispunjavaju uslove za lečenje (videti odeljak 4.1) na amlodipin ili na lek Valodip, treba da se koristi najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Valodip kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna upotreba.

Preporučuje se uzimanje leka Valodip sa dovoljnom količinom vode.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, dihidropiridinske derivate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci – navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre, biljiarna ciroza ili holestaza.
- Istovremena primena leka Valodip sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus ili oštećenu funkciju bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 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 iz leve komore (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i stenoza aorte visokog stepena).
- Hemodinamički nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bezbednost i efikasnost upotrebe amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Trudnoća

Primenu antagonista receptora angiotenzina II (AIIRA) ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije lekovima AIIRA grupe neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje lekovima AIIRA grupe treba odmah prekinuti i, ukoliko je odgovarajuće, treba započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Pacijenti sa gubitkom natrijuma i/ili volumena

Izražena hipotenzija je primećena kod 0,4% pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom lečenih kombinacijom valsartan/amlodipin u placebo-kontrolisanim studijama. Kod pacijenata sa aktiviranim sistemom renin-angiotenzin (kao što su pacijenti sa gubitkom volumena i/ili soli koji primaju visoke doze diuretika) koji dobijaju blokatore receptora angiotenzina, može doći do simptomatske hipotenzije. Preporučuje se korigovanje ovog stanja pre primene kombinacije valsartan/amlodipin ili pažljivo medicinsko praćenje na početku terapije.

Ako se pojavi hipotenzija primenom kombinacije valsartan/amlodipin, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ako je neophodno, dati mu intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Terapija se može nastaviti
Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)
Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)
Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

kada se stabilizuje krvni pritisak.

Hiperkalemija

Istovremena primena sa suplementima kalijuma, diureticima koji štede kalijum, zamenama za soli koji sadrže kalijum ili drugim lekovima koji mogu povećati koncentraciju kalijuma (heparin, itd.) mora se oprezno sprovesti i mora se često pratiti koncentracija kalijuma.

Stenoza bubrežne arterije

Kombinaciju valsartan/amlodipin treba primenjivati sa oprezom u terapiji hipertenzije kod pacijenata koji imaju bilateralnu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije jedinog bubrega koji je u funkciji, pošto kod ovih pacijenata može doći do povećanja vrednosti uree u krvi i kreatinina u serumu.

Transplantacija bubrega

Do sada nema iskustava o bezbednoj primeni kombinacije valsartan/amlodipin kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transplantaciji bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Valsartan se uglavnom eliminiše nepromenjen putem žuči. Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, a vrednosti PIK povećane kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre; nisu utvrđene preporuke za doziranje. Zbog toga je potreban poseban oprez kada se kombinacija valsartan/amlodipin primenjuje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre ili bilijarnim opstruktivnim poremećajima.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre bez holestaze, maksimalna preporučena doza valsartana iznosi 80 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kombinacije valsartan/amlodipin kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR >30 mL/min/1,73 m²). Savetuje se praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Primarni hiperaldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom se ne smeju lečiti sa antagonistom angiotenzina II, valsartanom, pošto na njihov sistem renin-angiotenzin utiče primarno oboljenje.

Angioedem

Angioedem, uključujući oticanje larinksa i glotisa, koje prouzrokuje opstrukciju disajnih puteva i/ili oticanje lica, usana, farinksa i/ili jezika, zabeleženo je kod pacijenata koji su lečeni valsartanom. Kod nekih od ovih pacijenata se ranije javio angioedem sa drugim lekovima, uključujući ACE inhibitore. Kod pacijenata kod kojih se javi angioedem, potrebno je odmah obustaviti primenu kombinacije valsartan/amlodipin i ne sme se ponovo primenjivati.

Srčana insuficijencija/stanje posle infarkta miokarda

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Kao posledica inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, mogu se predvideti promene u funkciji bubrega kod podložnih pojedinaca. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca čija funkcija bubrega može da zavisi od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, terapija ACE inhibitorima i antagonistima receptora angiotenzina može biti povezana sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i (retko) sa akutnom insuficijencijom bubrega i/ili smrtnim slučajevima. Slični ishodi su bili zabeleženi sa valsartanom. Evaluacija pacijenata sa insuficijencijom srca ili pacijenata nakon infarkta miokarda treba uvek da uključuje procenu funkcije bubrega.

U dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj studiji (PRAISE-2) primene amlodipina kod pacijenata koji imaju srčanu insuficijenciju klase III i IV prema NYHA klasifikaciji (eng. New York Heart Association Classification), neishemične etiologije, amlodipin je bio povezan sa povećanim brojem izveštaja o plućnom edemu, uprkos činjenici da nije nađena značajan razlika u incidenaciji pogoršanja srčane insuficijencije, u poređenju sa placebo.

Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca, zato što oni mogu da povećaju rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska

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

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada sistema RAAS nastala zbog kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra neophodnom, sme se samo sprovoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Lek Valodip nije ispitivan u bilo kojoj drugoj populaciji osim kod pacijenata sa hipertenzijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Česte interakcije kod kombinacije valsartan/amlodipin sa drugim lekovima

Nisu sprovedena ispitivanja interakcije kombinacije valsartan/amlodipin sa drugim lekovima.

Uzeti u obzir kod istovremene primene

Drugi antihipertenzivni lekovi

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Antihipertenzivi koji se obično koriste (npr. alfa blokatori, diuretici) i drugi lekovi koji mogu da izazovu hipotenzivna neželjena dejstva (npr. triciklični antidepresivi, alfa blokatori za lečenje benigne hiperplazije prostate) mogu da povećaju antihipertenzivno dejstvo ove kombinacije.

Interakcije povezane sa amlodipinom:

Ne preporučuje se istovremena primena

Grejpfрут ili sok od grejpfruta

Primena amlodipina sa grejpfртом ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje, zato što se može povećati bioraspoloživost kod nekih pacijenata, što dovodi do povećanog sniženja krvog pritiska.

Preporučuje se oprez kod istovremene primene

Inhibitori CYP3A4

Istovremena upotreba amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može da dovede do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može da bude izraženiji kod starijih osoba. Stoga, može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

*Induktori CYP3A4 (antikonvulzivi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, kantaron (*Hypericum perforatum*))*

Nema dostupnih podataka vezanih za dejstvo induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena primena induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, kantariona) može dovesti do smanjene koncentracije amlodipina u plazmi. Amlodipin treba pažljivo koristiti zajedno sa induktorima CYP3A4.

Simvastatin

Istovremena primena višestrukih doza amlodipina od 10 mg sa 80 mg simvastatina, dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu od 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 vezani za hiperkalemiju nakon primene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, savetuje se izbegavanje istovremene primene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji i u lečenju 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.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Interakcije povezane sa valsartanom

Istovremena primena se ne preporučuje

Litijum

Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabeleženi su tokom istovremene primene litijuma sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima i antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan. Zbog toga, preporučuje se pažljivo praćenje nivoa litijuma u serumu tokom istovremene primene. Pretpostavlja se da se rizik od toksičnosti litijuma može još više povećati ako se koristi i diuretik sa kombinacijom valsartan/amlodipin.

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

Ako se lekovi koji utiču na nivo kalijuma moraju propisati u kombinaciji sa valsartanom, savetuje se praćenje nivoa kalijuma u plazmi.

Potreban oprez kod istovremene primene

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (>3 g/dnevno) i neselektivne lekove NSAIL grupe

Kada se antagonisti angiotenzina II primenjuju istovremeno sa lekovima NSAIL grupe može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Osim toga, istovremena terapija antagonistima angiotenzina II i lekovima NSAIL grupe može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i do povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Zbog toga se preporučuje praćenje renalne funkcije na početku terapije, kao i odgovarajuća hidracija pacijenta.

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

Rezultati *in vitro* ispitivanja sa tkivom humane jetre ukazuju da je valsartan supstrat transportera hepatičkog 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 sistema RAA blokatorima receptora angiotenzina, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih istraživanja pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) nastala usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji utiče na sistem RAA (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Drugi

U monoterapiji valsartanom nisu pronađene klinički značajne interakcije sa sledećim lekovima: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Valsartan

Ne preporučuje se upotreba antagonista receptora angiotenzina II tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba lekova AIIRA grupe je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili ubedljivi, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Dok nema kontrolisanih epidemioloških podataka o riziku sa antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA), sličan rizik može postojati i za ovu klasu lekova. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije lekovima AIIRA grupe neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje lekovima AIIRA grupe treba odmah prekinuti i, ukoliko je odgovarajuće, treba 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 od drugog trimestra trudnoće, preporučuje 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).

Amlodipin

Bezbednost amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama zabeležena je 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.

Dojenje

Nema dostupnih informacija o upotrebi kombinacije valsartan/amlodipin tokom dojenja, stoga se kombinacija valsartan/amlodipin ne preporučuje i prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, naročito tokom dojenja novorođenčadi i prevremeno rođenih beba.

Fertilitet

Nema kliničkih ispitivanja vezanih za fertilitet sa kombinacijom valsartan/amlodipin.

Valsartan

Valsartan nema neželjena dejstva na reproduktivne performanse mužjaka i ženki pacova primenom oralnih

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

doza do 200 mg/kg/dnevno. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene doze kod ljudi na osnovu mg/m² (u proračunu se pretpostavlja oralna doza od 320 mg/dnevno i pacijent od 60 kg).

Amlodipin

Zabeležene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida kod nekih pacijenata koji su lečeni blokatorima kalcijumskih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka kada je u pitanju potencijalno dejstvo amlodipina na fertilitet. U jednom ispitivanju sa pacovima zabeležena su neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Pacijenti koji uzimaju kombinaciju valsartan/amlopidin i upravljaju vozilom ili rukuju mašinama moraju da imaju u vidu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili osećaj umora.

Amlodipin može da ima blagi ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Ako se kod pacijenata koji uzimaju amlodipin jave vrtoglavica, glavobolja, zamor ili mučnina, sposobnost reagovanja može biti umanjena.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost kombinacije valsartan/amlopidin je ispitivana u pet kontrolisanih kliničkih ispitivanja sa 5175 pacijenata, od kojih je 2613 primalo valsartan u kombinaciji sa amlodipinom. Pokazalo se da su se sledeće neželjene reakcije najčešće javljale ili da su bile najznačajnije ili ozbiljne: nazofaringitis, influenza, preosetljivost, glavobolja, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edem, testasti edem, facijalni edem, periferni edem, zamor, napadi crvenila, astenija i valunzi.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su prema učestalosti klasifikovane prema sledećoj konvenciji: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost		
		valsartan/amlopidin	valsartan	Amlodipin
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	česta	-	-
	Influenca	česta	-	-
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	-	nepoznate učestalosti	-
	Leukopenija	-	-	veoma retka
	Neutropenija	-	nepoznate učestalosti	-

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

	Trombocitopenija, nekada sa purpurom	-	nepoznate učestalosti	veoma retka
Imunološki poremećaji	Preosetljivost	retka	nepoznate učestalosti	veoma retka
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija	povremena	-	-
	Hiperkalcemija	povremena	-	-
	Hiperglikemija	-	-	veoma retka
	Hiperlipidemija	povremena	-	-
	Hiperurikemija	povremena	-	-
	Hipokalemija	česta	-	-
	Hiponatremija	povremena	-	-
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	-	-	povremena
	Anksioznost	retka	-	-
	Nesanica/poremećaji sna	-	-	povremena
	Promene raspoloženja	-	-	povremena
	Konfuzija	-	-	retka
Poremećaji nervnog sistema	Poremećaj koordinacije	povremena	-	-
	Vrtoglavica	povremena	-	česta
	Posturalna vrtoglavica	povremena	-	-
	Disgeuzija	-	-	povremena
	Ekstrapiramidalni sindrom	-	-	nepoznate učestalosti
	Glavobolja	česta	-	česta
	Hipertonija	-	-	veoma retka
	Parestezija	povremena	-	povremena
	Periferna neuropatija, neuropatija	-	-	veoma retka
	Somnolencija	povremena	-	česta
	Sinkopa	-	-	povremena
	Tremor	-	-	povremena
	Hipoestezija	-	-	povremena
	Poremećaji na nivou oka	Poremećaj vida	retka	-
Oslabljeni vid		povremena	-	povremena
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Tinitus	retka	-	povremena
	Vertigo	povremena	povremena	-
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	povremeno	-	česta
	Sinkopa	retka	-	-
	Tahikardija	povremena	-	-

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	-	-	veoma retka
	Infarkt miokarda	-	-	veoma retka
Vaskularni poremećaji	Napadi crvenila	-	-	često
	Hipotenzija	retka	-	povremena
	Ortostatska hipotenzija	povremena	-	-
	Vaskulitis	-	nepoznate učestalosti	veoma retka
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	povremena	povremena	veoma retka
	Dispneja	-	-	povremena
	Faringolaringalni bol	povremena	-	-
	Rinitis	-	-	povremena
Gastrointestinalni poremećaji	Nelagodnost u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	povremena	povremena	česta
	Promena u radu creva	-	-	povremena
	Konstipacija	povremena	-	-
	Dijareja	povremena	-	povremena
	Suva usta	povremeno	-	povremena
	Dispepsija	-	-	povremena
	Gastritis	-	-	veoma retka
	Hiperplazija desni	-	-	veoma retka
	Mučnina	povremena	-	česta
	Pankreatitis	-	-	veoma retka
	Povraćanje	-	-	povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje vrednosti enzima jetre, uključujući povećanje bilirubina u serumu	-	nepoznate učestalosti	veoma retka*
	Hepatitis	-	-	veoma retka
	Intrahepatička holestaza, žutica	-	-	veoma retka
Poremećaji na nivou kože i	Alopecija	-	-	povremena
	Angioedem	-	nepoznate	veoma

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

potkožnog tkiva			učestalosti	retka
	Bulozni dermatitis	-	nepoznate učestalosti	-
	Eritem	povremena	-	-
	Multiformni eritem	-	-	veoma retka
	Egzantem	retka	-	povremena
	Hiperhidroza	retka	-	povremena
	Fotosenzitivne reakcije	-	-	povremena
	Pruritus	retka	nepoznate učestalosti	povremena
	Purpura	-	-	povremena
	Osip	povremena	nepoznate učestalosti	povremena
	Promena boje kože	-	-	povremena
	Urtikarija i drugi oblici osipa	-	-	veoma retka
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	veoma retka
	<i>Steven-Johnson-ov</i> sindrom	-	-	veoma retka
Kvinkeov edem	-	-	veoma retka	
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Artralgija	povremena	-	povremena
	Bol u leđima,	povremena	-	povremena
	Oticanje zglobova	povremeno	-	-
	Mišićni spazam	retka	-	povremena
	Mialgija	-	nepoznate učestalosti	povremena
	Oticanje gležnjeva	-	-	česta
	Osećanje težine	retka	-	-
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Povećanje kreatinina u serumu	-	nepoznate učestalosti	-
	Poremećaj mokrenja	-	-	povremena
	Noćno mokrenje	-	-	povremena
	Polakiurija	retka	-	povremena
	Poliurija	retka	-	-
	Insuficijencija i oštećenje bubrega	-	nepoznate učestalosti	-
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	Impotencija	-	-	povremena
	Eretilna disfunkcija.	retka	-	-
	Ginekomastija	-	-	povremena
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	česta	-	povremena
	Nelagodnost, slabost	-	-	povremena
	Umor	česta	povremena	česta

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

	Edem lica	česta	-	-
	Napadi crvenila, valunzi	česta	-	-
	Nekardiološki bol u grudima	-	-	povremena
	Edem	česta	-	česta
	Periferni edem	česta	-	-
	Bol	-	-	povremena
	Testasti edem	česta	-	-
Laboratorijska ispitivanja	Povećanje kalijuma u serumu	-	Nepoznate učestalosti	-
	Povećanje telesne mase	-	-	povremena
	Smanjenje telesne mase	-	-	povremena

*uglavnom u skladu sa holestazom

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferni edem, poznato neželjeno dejstvo amlodipina, uopšteno je bio primećeno sa manjom incidencom kod pacijenata koji su dobijali kombinaciju valsartan/amlodipin nego kod onih koji su dobijali sam amlodipin. U dvostruko slepim, kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, incidencija perifernog edema prema dozama bila je sledeća:

% pacijenata kod kojih se javio periferni edem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	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 incidencija perifernih edema ravnomerno raspoređena u svim dozama iznosila je 5,1% kod kombinacije valsartan/amlodipin.

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Neželjene reakcije koje su prethodno bile zabeležene kod primene pojedinačnih komponenti (valsartana ili amlodipina) mogu biti potencijalne neželjene reakcije i kombinacije valsartan/amlodipin, iako nisu primećene u kliničkim istraživanjima ili u postmarketinškom periodu.

Valsartan	
<i>Nepoznate učestalosti</i>	Smanjenje vrednosti hemoglobina, smanjenje hematokrita, neutropenija, trombocitopenija, povećanje kalijuma u serumu, povećanje vrednosti funkcije jetre uključujući povećanje bilirubina u serumu, insuficijencija i oštećenje bubrega, povećanje kreatinina u serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preosetljivost uključujući serumsku bolest

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Amlodipin	
<i>Česte</i>	Pospanost, vrtoglavica, palpitacije, bol u abdomenu, mučnina, oticanje skočnih zglobova
<i>Povremene</i>	Nesanica, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija, tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, poremećaji vida (uključujući diplopiju), tinitus, hipotenzija, dispneja, rinitis, povraćanje, dispepsija, alopecija, purpura, promena boje kože, hiperhidroza, pruritus, egzantem, mialgija, mišićni spazmi, bol, poremećaj mokrenja, povećana učestalost uriniranja, impotencija, ginekomastija, bol u grudima, slabost, povećanje telesne težine, smanjenje telesne težine
<i>Retke</i>	Konfuzija
<i>Veoma retke</i>	Leukocitopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertenzija, periferna neuropatija, infarkt miokarda, aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija desni, hepatitis, žutica, povećanje hepatičkih enzima*, angioedem, multiformni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, <i>Steven-Johnson-ov</i> sindrom, Kvinkeov edem, fotosenzitivnost
* najkonzistentnije saolestazom	
Zabeleženi su izolovani slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.	

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva sa predoziranjem kombinacijom valsartan/amlodipin. Glavni simptomi predoziranja valsartanom je ponekad izražena hipertenzija sa vrtoglavicom. Predoziranje amlodipinom može da dovede do prekomerne periferne vazodilatacije i, moguće, refleksne tahikardije. Zabeležena je i izražena i potencijalno produžena sistemska hipotenzija do šoka, uključujući i šok sa fatalnim ishodom.

Terapija

Ako je do unosa došlo nedavno, može se razmotriti indukovanje povraćanja ili gastrična lavaža. Primena aktivnog uglja kod zdravih dobrovoljaca neposredno nakon ili do dva sata nakon unosa amlodipina imala je kao rezultat značajno smanjenje resorpcije amlodipina. Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja kombinacijom valsartan/amlodipin zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta kao i obraćanje pažnje na zapreminu tečnosti u cirkulaciji i izlučivanje urina. Vazokonstriktor može da pomogne u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu upotrebu. Kalcijum-glukonat, primenjen intravenski, može da bude od koristi u poništavanju efekata blokade kalcijumskih kanala.

Valsartan i amlodipin se najverovatnije ne mogu ukloniti iz organizma hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijumskih kanala

ATC kod: C09DB01

Valsartan/amlodipin predstavlja kombinaciju dva antihipertenzivna leka sa komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog pritiska kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom: valsartan pripada grupi antagonista angiotenzina II, a amlodipin pripada grupi antagonista kalcijuma. Kombinacija ovih lekova ima aditivno antihipertenzivno dejstvo, smanjuje krvni pritisak u većem stepenu od onog koji se postiže primenom pojedinačnih komponenti samostalno.

Valsartan/amlodipin

Kombinacija valsartana i amlodipina proizvodi aditivno dozno-zavisno sniženje krvnog pritiska u čitavom terapijskom opsegu doza. Antihipertenzivno dejstvo pojedinačne doze kombinacije trajao je 24 sata.

Placebo-kontrolisana ispitivanja

Više od 1400 hipertenzivnih pacijenata primalo je valsartan/amlodipin jednom dnevno u dva placebo-kontrolisana ispitivanja. U ispitivanje su bili uključeni odrasli pacijenti sa blagom do umerenom esencijalnom hipertenzijom (srednji dijastolni krvni pritisak u sedećem položaju ≥ 95 i < 110 mmHg). Bili su isključeni pacijenti sa visokim kardiovaskularnim rizicima – srčana insuficijencija, dijabetes tipa I i slabo kontrolisani dijabetes tipa II kao i postojanje infarkta miokarda ili moždanog udara u anamnezi u okviru od godinu dana.

Aktivno-kontrolisana ispitivanja kod pacijenata koji nisu reagovali na monoterapiju

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slepo, aktivno-kontrolisano ispitivanje sa paralelnim grupama pokazalo je normalizaciju krvnog pritiska (donja vrednost dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju < 90 mmHg na kraju ispitivanja) kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani valsartanom od 160 mg kod 75% pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/amlodipin od 160 mg/10 mg i 62% pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/amlodipin od 160 mg/5 mg u poređenju sa 53% pacijenata koji su ostali na valsartanu od 160 mg. Dodavanje amlodipina u dozi od 10 mg, odnosno 5 mg dovelo je do dodatnog smanjenja sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska od 6,0/4,8 mmHg, odnosno 3,9/2,9 mmHg, u poređenju sa pacijentima koji su ostali samo na valsartanu od 160 mg.

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slepo, aktivno kontrolisano ispitivanje sa paralelnim grupama pokazalo je normalizaciju krvnog pritiska (donja vrednost dijastolnog krvnog pritiska u sedećem položaju < 90 mmHg na kraju ispitivanja) kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani amlodipinom od 10 mg kod 78% pacijenata lečenih kombinacijom valsartan/amlodipin od 160 mg/10 mg u poređenju sa 67% pacijenata koji su ostali na amlodipinu u dozi od 10 mg. Dodavanje 160 mg valsartana dovelo je do dodatnog sniženja

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska od 2,9/2,1 mmHg u poređenju sa pacijentima koji su ostali samo na amlodipinu od 10 mg.

Kombinacija valsartan/amlodipin ispitivana je i u aktivno kontrolisanom ispitivanju sa 130 hipertenzivnih pacijenata sa srednjim dijastolnim krvnim pritiskom u sedećem položaju ≥ 110 mmHg i < 120 mmHg. U ovom ispitivanju (krvni pritisak 171/113 mmHg na početku ispitivanja) režim valsartan/amlodipin od 160 mg/5 mg titriran do 160 mg/10 mg smanjio je krvni pritisak u sedećem položaju za 36/29 mmHg u poređenju sa 32/28 mmHg koliko se javilo kod režima lizinopril/hidrohlorotiazid od 10 mg/12,5 mg titrirano do 20 mg/12,5 mg.

U dve dugotrajne studije praćenja, dejstvo kombinacije valsartan/amlodipin bilo je održano duže od jedne godine. Nagli prekid primene leka nije bio udružen sa brzim porastom krvnog pritiska.

Starost, pol, rasa i indeks telesne mase (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) nisu uticali na odgovor na kombinaciju valsartan/amlodipin.

Kombinacija lekova valsartan/amlodipin nije bila ispitivana ni u jednoj drugoj populaciji osim kod pacijenata sa hipertenzijom. Valsartan je ispitivan kod pacijenata nakon infarkta miokarda i insuficijencije srca. Amlodipin je ispitivan kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentovanom bolešću koronarnih arterija.

Valsartan

Valsartan je oralno aktivan, snažan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II. Deluje selektivno na podtip receptora AT₁, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povećana koncentracija angiotenzina II u plazmi nakon blokade AT₁ receptora valsartanom može da stimuliše neblokirani podtip receptora AT₂, za koje se smatra da deluju kao protivteža dejstvu AT₁ receptora. Valsartan ne ispoljava nikakvu parcijalnu agonističku aktivnost na AT₁ receptorima i ima mnogo veći (oko 20000 puta) afinitet za AT₁ receptore nego za AT₂ receptore.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II i razgrađuje bradikinin. Pošto nema dejstva na ACE i ne potencira dejstva bradikinina ili supstance P, mala je verovatnoća da su antagonisti angiotenzina II povezani sa kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima je valsartan poređen sa ACE inhibitorom, incidencija suvog kašlja je bila značajno manja ($p < 0,05$) kod pacijenata lečenih valsartanom nego kod onih koji su lečeni ACE inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su u anamnezi imali suvi kašalj tokom terapije ACE inhibitorima, kod 19,5% ispitanika koji su dobijali valsartan i 19,0% onih koji su dobijali tiazidne diuretike javio se kašalj, u poređenju sa 68,5% onih koji su lečeni ACE inhibitorom ($p < 0,05$). Valsartan se ne vezuje i ne blokira receptore drugih hormona niti kanale jona za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Primena valsartana kod pacijenata sa hipertenzijom dovela je do pada krvnog pritiska bez uticaja na brzinu pulsa.

Kod većine pacijenata, nakon primene pojedinačne oralne doze, početak antihipertenzivnog dejstva javio se u roku od 2 sata, a maksimalno smanjenje krvnog pritiska dostignuto je u roku od 4–6 sati. Antihipertenzivno dejstvo posle primene leka traje duže od 24 sata. Tokom ponovljene primene, maksimalno sniženje krvnog pritiska sa bilo kojom dozom obično se postiže u roku od 2–4 nedelje i održava se tokom dugotrajne terapije. Nagla obustava primene valsartana nije bila povezana sa povratnom hipertenzijom ili drugim neželjenim

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

kliničkim događajima.

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

U dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), ispitivana je primena kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih oboljenja, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 praćenim dokazanim oštećenjem ciljnog organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ova ispitivanja su pokazala da nema značajnog korisnog dejstva na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je zabeležen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja funkcije bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom (videti odeljak 4.4).

Ispitivanje ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bilo je osmišljeno za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oboje. Ovo ispitivanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili češći u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na grupu koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo.

Amlodipin

Amlodipin, komponenta kombinacije valsartan/amlodipin inhibira transmembranski ulazak jona kalcijuma u srčani mišić i vaskularni glatki mišić. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina nastaje usled direktnog opuštanja vaskularnog glatkog mišića čime se smanjuje periferni vaskularni otpor i krvni pritisak. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin vezuje i za dihidropiridinska i nedihidropiridinska mesta vezivanja. Procesi kontrakcije srčanog mišića i vaskularnog glatkog mišića zavise od kretanja ekstracelularnih jona kalcijuma u ove ćelije preko specifičnih jonskih kanala.

Nakon primene terapijskih doza kod pacijenata sa hipertenzijom, amlodipin izaziva vazodilataciju koja dovodi do sniženja krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju. Ova sniženje krvnog pritiska nije proporcionalno značajnim promenama srčane frekvencije ili nivoima kateholamina u plazmi tokom hronične primene.

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

Kod hipertenzivnih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina dovode do smanjenja renalnog vaskularnog otpora i povećanja brzine glomerularne filtracije i efektivnog renalnog protoka plazme, bez promene filtracione frakcije ili proteinurije.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Kao i sa drugim blokatorima kalcijumskih kanala, hemodinamska merenja srčane funkcije u miru i tokom fizičkog vežbanja (ili hodanja) kod pacijenata sa normalnom ventrikularnom funkcijom lečenih amlodipinom, pokazuju, generalno, malo povećanje srčanog indeksa bez značajnog uticaja na dP/dt niti na krajnji dijasoltni pritisak ili volumen leve komore. U hemodinamskim studijama, amlodipin nije bio povezan sa negativnim inotropnim efektom kada je bio primenjen u opsegu terapijskih doza kod intaktnih životinja i ljudi, čak i kada se primenjuje istovremeno sa beta blokatorima kod ljudi.

Amlodipin ne menja funkciju sinoatrijalnog čvora ili atrioventrikularnu provodljivost kod intaktnih ljudi i životinja. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin bio primenjivan u kombinaciji sa beta blokatorima kod pacijenata sa hipertenzijom ili anginom, nisu zabeležena neželjena dejstva na elektrokardiografske parametre.

Primena kod pacijenata sa hipertenzijom

Randomizovano dvostruko slepo ispitivanje morbiditeta-mortaliteta ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), sprovedeno je da bi se uporedile novije terapije lekovima: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije u odnosu na tiazidne diuretike, hlortalidon 12,5-25 mg/dan kod blage do umerene hipertenzije.

Randomizovano je ukupno 33357 hipertenzivih pacijenata starosti 55 godina ili starijih i praćeni u proseku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika vezan za koronarnu bolest srca, a koji je mogao biti: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 meseci pre uključivanja u studiju) ili dokumentacija o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustine-holesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofija leve komore dijagnostikovana elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutni status pušača (21,9%).

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Linearnost

Valsartan i amlodipin imaju linearnu farmakokinetiku.

Valsartan/amlodipin

Nakon oralne primene kombinacije valsartan/amlodipin, maksimalna koncentracija valsartana u plazmi dostiže se za 3, a amlodipina za 6-8 sati. Brzina i stepen resorpcije kombinacije valsartan/amlodipin ekvivalentni su bioraspoloživosti valsartana i amlodipina kada se primenjuju kao pojedinačne tablete.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Valsartan

Resorpcija: Nakon oralne primene samog valsartana, maksimalna koncentracija valsartana u plazmi dostiže se za 2–4 sata. Srednja vrednost apsolutne bioraspoloživosti iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost valsartanu (mereno preko vrednosti PIK) za oko 40% i maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, iako su na oko 8 h nakon doziranja, koncentracije valsartana u plazmi slične u grupama koje lek uzimaju na pun i na prazan stomak. Ovo smanjenje vrednosti PIK, međutim, ne prati klinički značajno smanjenje terapijskog dejstva tako da se valsartan može davati sa hranom ili bez nje.

Distribucija: U stanju ravnoteže volumen distribucije valsartana nakon intravenske primene je oko 17 litara, što pokazuje da se valsartan ne distribuira ekstenzivno u tkiva. Valsartan se u velikoj meri vezuje za proteine iz seruma (94–97%), uglavnom za albumin.

Biotransformacija: Valsartan se ne transformiše u visokom stepenu i samo oko 20% primenjene doze se izlučuje u obliku metabolita. Hidroksil-metabolit je identifikovan u malim koncentracijama (manje od 10% vrednosti PIK valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki neaktivan.

Eliminacija: Valsartan pokazuje multieksponecijalnu kinetiku eliminacije ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). On se primarno eliminiše putem fecesa (oko 83% doze) i urina (oko 13% doze), uglavnom u neizmenjenom obliku. Nakon intravenske primene, klirens u plazmi valsartana je oko 2 L/h, a njegov renalni klirens je 0,62 L/h (približno 30% od ukupnog klirensa). Poluvreme eliminacije valsartana iznosi 6 sati.

Amlodipin

Resorpcija: Nakon oralne primene terapijskih doza samog amlodipina, maksimalna koncentracija amlodipina u plazmi dostiže se za 6-12 sati. Izračunato je da je apsolutna bioraspoloživost između 64% i 80%. Na bioraspoloživost amlodipina ne utiče unos hrane.

Distribucija: Volumen distribucije je približno 21 L/kg. *In vitro* ispitivanja sa amlodipinom su pokazala da se približno 97,5% leka u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija: Amlodipin se obimno (približno 90%) metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita.

Eliminacija: Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna, sa krajnjim poluvremenom eliminacije od oko 30 do 50 sati. Koncentracije leka u plazmi u stanju ravnoteže dostižu se nakon neprekidne primene tokom 7–8 dana. Urinom se izluči 10% nepromenjenog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe (starosti 65 godina ili više)

Srednja sistemska vrednost PIK valsartana je veća 70% kod starijih nego kod mlađih pacijenata, zato je neophodan oprez kada se povećava doza.

Vreme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mlađih pacijenata. Kod starijih pacijenata klirens amlodipina ima tendenciju opadanja, što izaziva povećanje

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

površine ispod krive (PIK) i produženje poluvremena eliminacije.

Oštećenje funkcije bubrega

Kao što je i očekivano za jedinjenje za koje renalni klirens predstavlja samo 30% od ukupnog klirensa u plazmi, nije primećena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu. Oštećenje funkcija bubrega ne utiče značajno na farmakokinetiku amlodipina.

Oštećenje funkcije jetre

U proseku, kod pacijenata sa blagim do umerenim hroničnim oboljenjem jetre izloženost (određeno preko vrednosti za PIK) valsartanu dva puta je veća od onih koje su izmerene kod zdravih dobrovoljaca (komparabilnih prema starosti, polu i telesnoj masi). Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa oboljenjem jetre (videti odeljak 4.2).

Veoma ograničeni klinički podaci su dostupni vezano za primenu amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre imaju smanjen klirens amlodipina koji dovodi do povećanja vrednosti PIK za približno 40-60%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Valsartan/amlodipin

Neželjene reakcije primećene u ispitivanjima na životinjama sa mogućim kliničkim značajem bile su sledeće:

Histopatološki znaci zapaljenja želudačnih žlezda primećeni su kod mužjaka pacova pri izloženosti od oko 1,9 (valsartan) i 2,6 (amlodipin) puta većoj od kliničke doze od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Pri većim izloženostima javila se ulceracija i erozija sluzokože želuca i kod ženki i kod mužjaka. Slične promene su primećene i u grupi koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5–11,0 puta veća od kliničke doze od 160 mg valsartana).

Povećana incidencija i težina renalne tubularne bazofilije/hijalinizacije, dilatacije i cilindri, kao i intersticijalno limfocitno zapaljenje i hipertrofije medije arteriola bile su zabeležene pri izloženostima 8–13 (valsartan) i 7–8 (amlodipin) puta većim od kliničkih doza od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Slične promene su primećene i u grupi samo sa valsartanom (izloženost 8,5–11,0 puta veća od kliničke doze od 160 mg valsartana).

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na pacovima, primećene su povećane incidencije dilatacije uretera, malformacija grudne kosti i neokoštavanje falangi na šapama pri izloženostima od oko 12 (valsartan) i 10 (amlodipin) puta većim od kliničkih doza od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Prošireni ureteri su primećeni i u grupi samo sa valsartanom (izloženost 12 puta veća od kliničke doze od 160 mg valsartana). U ovom ispitivanjima javili su se samo umereni znaci toksičnosti po majku (umereno smanjenje telesne mase). Nisu zabeležena primetna dejstva na razvoj pri izloženostima 3 (valsartan) i 4 (amlodipin) puta većim od kliničke (na osnovu PIK).

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ni karcinogenosti pojedinačnih komponenti.

Valsartan

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

Kod pacova, doze koje su toksične za majku (600 mg/kg/dnevno) tokom poslednjih dana gestacije i laktacije dovele su do manjeg preživljavanja, manjeg dobijanja na težini i kašnjenja u razvoju (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) kod mladunaca (videti odeljak 4.6). Ove doze kod pacova (600 mg/kg/dnevno) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze na osnovu mg/m^2 (u proračunu se pretpostavlja oralna doza od 320 mg/dnevno i pacijent od 60 kg).

U prekliničkim studijama bezbednosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) kod pacova su prouzrokovale smanjenje parametara crvenih krvnih zrnaca (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i pokazatelje promena u bubrežnoj hemodinamici (blago povećana urea u plazmi, i renalna tubularna hiperplazija i bazofilija kod mužjaka). Ove doze kod pacova (200 i 600 mg/kg/dnevno) su približno 6 i 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze na osnovu mg/m^2 (u proračunu se pretpostavlja oralna doza od 320 mg/dnevno i pacijent od 60 kg).

Kod marmozet majmuna sa sličnim dozama, promene su bile slične, iako malo teže, naročito kada su u pitanju bubrezi gde su se promene razvile do nefropatije koja je uključivala povećanu ureu i kreatinin.

Hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija je takođe bila primećena kod obe vrste. Smatra se da su sve promene bile izazvane farmakološkim dejstvom valsartana koji je proizveo produženu hipotenziju, naročito kod marmozet majmuna. Za terapijske doze valsartana kod ljudi, izgleda da hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih ćelija nije značajna.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reprodukcije kod pacova i miševa pokazala su odlaganje dana okota, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalne preporučene doze kod ljudi na osnovu mg/kg.

Smanjenje fertiliteta

Nije bio dejstva na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama i do 10 mg/kg/dan (8 puta veće* od maksimalne preporučene doze kod ljudi od 10 mg na osnovu mg/m^2). U drugoj studiji sa pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin besilat 30 dana u dozama koje su bile slične dozama kod ljudi na osnovu mg/kg, zabeležena je smanjena koncentracija folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermataida i Sertolijevih ćelija.

Karcinogenost, mutagenost

Kod pacova i miševa koji su kroz hranu dobijali amlodipin tokom dve godine, u koncentracijama preračunatim tako da obezbeđuju dnevni nivo doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu se javili dokazi o kancerogenosti. Najveće doze (kod miševa, približno isto, a kod pacova dva puta* veće od preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m^2) bile su približne maksimalnim tolerisanim dozama kod miševa, ali ne i kod pacova.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila bilo kakva dejstva vezana za lek ni na nivou gena ni na nivou hromozoma.

* Na osnovu telesne mase pacijenata od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Valodip 80 mg/5 mg film tableta

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Manitol
Magnezijum-stearat
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K 25
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijum-laurilsulfat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
Opadry II white, *sastav:*
polivinilalkohol, delimično hidrolizovani
titan-dioksid (E171)
makrogol
talk

Valodip 160 mg/5 mg film tableta

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Manitol
Magnezijum-stearat
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K 25
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijum-laurilsulfat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Opadry II white, *sastav:*
polivinilalkohol, delimično hidrolizovani
titan-dioksid
makrogol
talk

Valodip 160 mg/10 mg film tableta

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Manitol

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)

Magnezijum-stearat
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K 25
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijum-laurilsulfat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Opadry II white, *sastav:*

polivinilalkohol, delimično hidrolizovani
titan-dioksid
makrogol
talk

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Valodip 80 mg/5 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je OPA/Al/PVC blister sa aluminijumskom folijom koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 blistera od po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvom za lek.

Valodip 160 mg/5 mg, 160 mg/10 mg film tablete

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je OPA/Al/PVC blister sa aluminijumskom folijom koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 4 blistera od po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)

Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD
Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg/5mg)..... 515-01-01596-15-001
Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg/5mg)..... 515-01-01597-15-001
Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg/10mg)..... 515-01-01599-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg/5mg) 11.10.2016.
Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg/5mg) 11.10.2016.
Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg/10mg) 11.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2016. god.

Broj rešenja: 515-01-01596-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (80mg+5mg)
Broj rešenja: 515-01-01597-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+5mg)
Broj rešenja: 515-01-01599-15-001 od 11.10.2016. godine za lek Valodip[®], film tablete, 28 x (160mg+10mg)