

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Alortya 50 mg/5 mg filmsko obložene tablete
Alortya 50 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Alortya 100 mg/5 mg filmsko obložene tablete
Alortya 100 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Alortya 50 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata in 6,94 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

Alortya 50 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata in 13,88 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.

Alortya 100 mg/5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 6,94 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

Alortya 100 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 13,88 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	50 mg/5 mg filmsko obložene tablete	50 mg/10 mg filmsko obložene tablete	100 mg/5 mg filmsko obložene tablete	100 mg/10 mg filmsko obložene tablete
laktoza	51,95 mg	51,95 mg	103,88 mg	103,88 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Alortya 50 mg/5 mg filmsko obložene tablete: Filmsko obložene tablete so rjavkasto oranžne, ovalne (15 mm x 7 mm), rahlo izbočene.

Alortya 50 mg/10 mg filmsko obložene tablete: Filmsko obložene tablete so rdeče rjave, ovalne (15 mm x 7 mm), rahlo izbočene.

Alortya 100 mg/5 mg filmsko obložene tablete: Filmsko obložene tablete so rožnate, ovalne (18 mm x 9 mm), izbočene.

Alortya 100 mg/10 mg filmsko obložene tablete: Filmsko obložene tablete so blede rjavkasto rumene, ovalne (18 mm x 9 mm), izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alortya je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, katerih stanje je že ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo losartana in amlodipina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji.

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Alortya je ena tableta na dan.

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Alortya, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Alortya mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je zaradi kakršnegakoli razloga (npr. na novo diagnosticirana sorodna bolezen, sprememba stanja bolnika ali interakcija z zdravili) treba spremeniti odmerek katere od obeh učinkovin fiksne kombinacije, je za določitev odmerka treba ponovno uporabiti posamezni učinkovini.

Starejši

Pri starejših bolnikih je priporočljiva uporaba običajnih režimov odmerjanja, pri povečevanju odmerkov pa je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Amlodipin, uporabljen v podobnih odmerkih pri starejših ali mlajših bolnikih, bolniki enako dobro prenašajo.

Prilagoditev odmerjanja losartana pri starejših običajno ni potrebna, vendar pa je pri bolnikih, starejših od 75 let, treba razmisliti o začetku zdravljenja s 25 mg odmerkom.

Bolniki z zmanjšanim intravaskularnim volumnom:

Pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom (npr. tistih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov) je treba razmisliti o začetnem odmerku 25 mg losartana enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic začetnega odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare, zato je priporočljivo običajno odmerjanje. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Pri bolnikih z ledvično okvaro in pri bolnikih na hemodializi začetnega odmerka losartana ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo Alortya kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, je treba razmisliti o manjšem odmerku losartana. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov s hudo okvaro jeter ni.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki s spodnje meje odmernege območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Alortya pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani.

PI_Text076378_1	- Updated:	Page 2 of 22
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Uporaba zdravila Alortya pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Alortya se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo Alortya je priporočljivo vzeti z malo vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, derivate dihidropiridina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter.
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Sočasna uporaba zdravila Alortya in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Angioedem. Bolnike, ki so kdaj imeli angioedem (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika) je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in motnje ravnotežja tekočine/elektrolitov

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku in po povečanju odmerka, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z omejitvijo količine soli v hrani, driske ali bruhanja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Alortya je treba ta stanja pozdraviti ali pa uporabiti manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2).

Elektrolitsko neravnovesje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, s sladkorno boleznijo ali brez nje so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je potrebno uravnati. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo se je hiperkaliemija pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so jemali losartan, kot pri tistih, ki so jemali placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija ter kreatininski očistek, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom 30–50 ml/min.

Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih dodatkov nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija v serumu (npr. izdelki, ki vsebujejo trimetoprim), ter losartana ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Presaditev ledvice

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, večinoma ne odzovejo. Zato uporabe zdravila Alortya ne priporočamo.

Koronarna srčna bolezen in možgansko-žilna bolezen

Tako kot pri drugih antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčno-žilno in možgansko-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z okvaro ledvic ali brez nje obstaja, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo ledvično okvaro, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred IV po NYHA) ter bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatsko življenjsko nevarno srčno aritmijo ni dovolj. Zato je treba losartan pri teh skupinah bolnikov previdno uporabljati. Kombinacijo losartana in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta je treba previdno uporabljati (glejte poglavje 5.1).

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom v zdravilu Alortya, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvarjenim jetrnim delovanjem

Zdravilo Alortya se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka.

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno zvišanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo, je treba pri bolnikih z okvaro jeter v anamnezi razmisliti o zdravljenju z manjšim odmerkom. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni. Zato se losartan ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin so se pojavile spremembe v delovanju ledvic, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot je pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali že obstoječo ledvično okvaro). Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so o zvišanju sečnine v krvi in zvišanju kreatinina v serumu poročali tudi pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice. Te spremembe v delovanju ledvic so po ukinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice previdno uporabljati.

Amlodipin se pri teh bolnikih lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zožanje aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z zoženo aortno ali mitralno zaklopko ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nosečnost

Zdravljenje z antagonistom angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot so opazili pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze, so tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina pri bolnikih črne rase očitno manj učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka kot pri drugih rasah, verjetno zaradi večje pojavnosti nizkih vrednosti renina pri populaciji hipertonikov črne rase.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba amlodipina/losartana pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Zdravilo Alortya vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije pogoste ob kombinaciji

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Alortya in drugimi zdravili niso izvedli.

Interakcije, povezane z losartanom

Drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek losartana. Sočasna uporaba drugih učinkovin, ki lahko povzročajo hipotenzijo kot neželeni učinke (kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen in amifostin), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Losartan presnavlja predvsem citokrom P450 (CYP) 2C9 v aktivni karboksikislinski presnovek. V kliničnem preizkušanju so ugotovili, da flukonazol (zaviralec CYP2C9) zmanjšuje izpostavljenost aktivnemu presnovku za približno 50 %. Ugotovili so, da je pri sočasnem zdravljenju z losartanom in rifampicinom (induktor presnovnih encimov) plazemska koncentracija aktivnega presnovka manjša za 40 %. Klinični pomen tega učinka ni znan. Pri sočasnem zdravljenju s fluvastatinom (šibek zaviralec CYP2C9) niso ugotovili nobenih razlik v izpostavljenosti.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba drugih zdravil, ki zadržujejo kalij (npr. diuretikov, ki varčujejo kalij, amilorida, triamterena, spironolaktona) ali lahko povečajo količino kalija (npr. heparin, izdelki, ki vsebujejo trimetoprim), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

O reverzibilnih zvišanjih serumskih koncentracijah litija in toksičnosti so poročali pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE. O zelo redkih primerih so poročali tudi pri antagonistih angiotenzina II. Pri sočasni uporabi litija in losartana je potrebno biti previden. Če se ta kombinacija izkaže za nujno, med sočasno uporabo priporočamo spremljanje vrednosti litija v serumu.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in neselektivnimi NSAR-i) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR-ov lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in občasno tekom zdravljenja.

Podatki kliničnih preizkušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Grenivkin sok vsebuje sestavine, ki zavirajo encime CYP450 in lahko znižajo koncentracijo aktivnega presnovka losartana, kar lahko zmanjša terapevtski učinek. Treba se je izogibati uživanju grenivkega soka med jemanjem losartana.

Interakcije, povezane z amlodipinom

Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, kar poveča tveganje za pojav hipotenzije. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4: Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali soka grenivke ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so bolj dovzetni za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus: Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Klaritromicin: je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije ciklosporina in po potrebi zmanjšati njegov odmerek.

Simvastatin: Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji niso bile izvedene študije medsebojnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Losartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno.

Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči toksične učinke na plod pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

O uporabi losartana v času dojenja ni podatkov.

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Uporaba zdravila Alortya zato v tem obdobju ni priporočena. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glazah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da se pri antihipertenzivnem zdravljenju občasno lahko pojavi omotica ali dremavost, še posebej na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Losartan

Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali v kliničnih preizkušanjih, je bil omotica.

Amlodipin

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem, so somnolenca, omotica, glavobol, palpitacije, vročinski oblivi, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednje neželene učinke so opazili med zdravljenjem samo z amlodipinom ali losartanom in so navedeni v skladu z razvrstitvijo MedDRA po organskih sistemih in naslednjih pogostnostih:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Hipertenzija

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	losartan
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba urinarnega trakta	-	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkocitopenija	zelo redki	-
	trombocitopenija	zelo redki	neznana pogostnost
	anemija	-	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaktične reakcije	-	redki
	angioedem*	zelo redki	redki
	vaskulitis**	-	redki
	preobčutljivostne reakcije	zelo redki	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	zelo redki	-
Psihiatrične motnje	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	-
	depresija	občasni	neznana pogostnost
	zmedenost	redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	pogosti
	somnolenca	pogosti	občasni
	glavobol	pogosti	občasni
	motnje spanja	-	občasni
	parastezije	občasni	-
	hipestezija	občasni	-
	tremor	občasni	-
	disgevizija	občasni	neznana pogostnost
	sinkopa	občasni	-
	hipertonija, periferna nevropatija	zelo redki	-
	migrena	-	neznana pogostnost
	ekstrapiramidna motnja	neznana pogostnost	-
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z diplopijo)	pogosti	-

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavlava	-	pogosti
	tinitus	občasni	neznana pogostnost
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti	občasni
	angina pectoris	-	občasni
	motnje srčnega ritma (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	občasni	
	miokardni infarkt	zelo redki	-
Žilne bolezni	zardevanje	pogosti	-
	(ortostatska) hipotenzija (vključno z ortostatskimi učinki, odvisnimi od odmerka)¶	-	občasni
	hipotenzija	občasni	-
	vaskulitis	zelo redki	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti	-
	rinitis	občasni	-
	kašelj	občasni	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	občasni
	navzea, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtostjo)	pogosti	-
	bruhanje, suha usta	občasni	-
	zaprtje	-	občasni
	gastritis, hiperplazija dlesni	zelo redki	-
	driska	-	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	zelo redki	redki
	pankreatitis	zelo redki	neznana pogostnost
	nenormalno delovanje jeter	-	neznana pogostnost
	zlatenica	zelo redki	-
	zvišanje ravni jetrnih encimov***	zelo redki	-
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni	občasni
	alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, eksantem	občasni	-
	pruritus	občasni	neznana pogostnost
	urtikarija	občasni	neznana pogostnost
	fotosenzitivnost	zelo redki	neznana pogostnost
	multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis,	zelo redki	-

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem		
	toksična epidermalna nekroliza	neznana pogostnost	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oteklost gležnjev, mišični krči	pogosti	-
	mialgija	občasni	neznana pogostnost
	artralgija	občasni	neznana pogostnost
	rabdomioliza	-	neznana pogostnost
	bolečine v hrbtu	občasni	neznana pogostnost
Bolezni sečil	mikturicijske motnje, nokturija, pogostejše odvajanje vode	občasni	-
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija / impotenca	občasni	neznana pogostnost
	ginekomastija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti	občasni
	edemi	zelo pogosti	občasni
	astenija	pogosti	občasni
	splošno slabo počutje	občasni	neznana pogostnost
	bolečine	občasni	-
	bolečine v prsnem košu	občasni	-
	simptomi, podobni gripi	-	neznana pogostnost
Preiskave	hiperkaliemija	-	pogosti
	zvišanje alanin aminotransferaze (ALT) [§]	-	redki
	hiponatriemija	-	neznana pogostnost
	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	občasni	-

*vključno z otekanjem grla, glotisa, obraza, ustnic, žrela in/ali jezika (zaradi česar se zožijo dihalne poti); pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angioedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE

**vključno s Henoch-Schönleinovo purpuro

||zlasti pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, npr. bolnikih, ki imajo hudo popuščanje srca ali se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov

§običajno se je popravilo po prekinitvi zdravljenja

*** o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Amlodipin: Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Losartan

Pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, in v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na indikacijo	Drugo
-----------------	--	-------

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata	kronično popuščanje srca	hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo	postmarketinške izkušnje
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				
anemija		pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija				neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem* in vaskulitis**				redki
Psihiatrične motnje				
depresija				neznana pogostnost
Bolezni živčevja				
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	
glavobol		občasni		
parestezije		redki		
migrena				neznana pogostnost
disgevizija				neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				
vertoglavica	pogosti			
tinitus				neznana pogostnost
Srčne bolezni				
sinkopa		redki		
atrijska fibrilacija		redki		
Žilne bolezni				
(ortostatska) hipotenzija (vključno z ortostatskimi učinki, odvisnimi od odmerka) ^{ll}		pogosti	pogosti	
možgansko-žilni dogodek		redki		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
dispneja		občasni		
kašelj		občasni		neznana pogostnost
Bolezni prebavil				
driska		občasni		neznana pogostnost
navzea		občasni		
bruhanje		občasni		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				
pankreatitis				neznana pogostnost
hepatitis				redki
nenormalno delovanje jeter				neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja				
urtikarija		občasni		neznana pogostnost
pruritus		občasni		neznana pogostnost
izpuščaji		občasni		neznana pogostnost
fotosenzitivnost				neznana pogostnost

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
mialgija				neznana pogostnost
artralgija				neznana pogostnost
rabdomioliza				neznana pogostnost
Bolezni sečil				
okvara ledvic		pogosti		
odpoved ledvic		pogosti		
Motnje reprodukcije in dojk				
erektilna disfunkcija / impotenca				neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
astenija	pogosti	občasni	pogosti	
utrujenost	pogosti	občasni	pogosti	
splošno slabo počutje				neznana pogostnost
Preiskave				
hiperkaliemija		občasni [†]	pogosti [‡]	
zvišanje sečnine v krvi ter kreatinina in kalija v serumu		pogosti		
hiponatriemija				neznana pogostnost
hipoglikemija			pogosti	

*vključno z otekanjem grla, glotisa, obraza, ustnic, žrela in/ali jezika (zaradi česar se zožijo dihalne poti); pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angioedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE

**vključno s Henoch-Schönleinovo purpuro

‡zlasti pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, npr. bolnikih, ki imajo hudo popuščenje srca ali se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov

†Pogosti pri bolnikih, ki so namesto 50 mg prejeli 150 mg losartana

‡V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z nefropatijo, se je hiperkaliemija > 5,5 mEq/l razvila pri 9,9 % bolnikov, ki so jemali tablete losartana, in pri 3,4 % bolnikov, ki so jemali placebo

§običajno se je popravilo po prekinitvi zdravljenja

Bolezni sečil

Kot posledico zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so pri bolnikih s tveganjem poročali o spremembah ledvične funkcije, vključno z ledvično odpovedjo. Te spremembe ledvične funkcije so po prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Simptomi zastrupitve

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem losartana pri ljudeh so omejene. Najverjetneje bi se preveliko odmerjanje izrazilo s hipotenzijo in tahikardijo. Zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije bi lahko prišlo do pojava bradikardije.

Zdravljenje zastrupitve

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Po peroralnem zaužitju je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Alortya zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s pogostim nadzorovanjem delovanja srca in dihal, z namestitvijo udov v dvignjen položaj in s spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Ni verjetno, da bi losartan ali amlodipin odstranili s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na sistem renin-angiotenzin, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB06.

Losartan

Losartan je sintetični peroralno učinkovit antagonist angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon reninsko-angiotenzinskega sistema in pomemben faktor v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁ receptorje, ki se nahajajo v mnogih tkivih (npr. gladkih mišicah žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in sproži več pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in s sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT₁ receptor. *In vitro* in *in vivo* losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov izvor ali sintezno pot.

Losartan nima agonističnega učinka niti ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Nadalje, losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne potencira z bradikininom povezanih neželenih učinkov.

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med dajanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi. Povečana aktivnost renina v plazmi povzroči zvečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub temu povečanju pa se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zmanjševanje koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito zaviranje receptorjev za angiotenzin II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom so aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v treh dneh padle na začetne vrednosti.

Oba, losartan in njegov osnovni aktivni presnovek, imata precej večjo afiniteto za AT₁ receptor kot za AT₂ receptor. Aktivni presnovek je 10- do 40-krat bolj aktiven kot losartan (v isti količini).

Študije hipertenzije

V kontroliranih kliničnih študijah je losartan v odmerkih enkrat na dan pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično pomembno znižal sistolični in diastolični krvni tlak. Meritve krvnega tlaka 24 ur po odmerku so v primerjavi z meritvami 5–6 ur po odmerku pokazale 24 urno znižanje krvnega tlaka; ohranjen je bil naravni vsakodnevni ritem. Znižanje krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo približno 70–80 % učinka, ki so ga opazili 5–6 ur po odmerku.

Prekinitev jemanja losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega povratnega dviga krvnega tlaka. Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel nobenega klinično pomembnega vpliva na frekvenco srca.

Losartan je enako učinkovit pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo moškega in ženskega spola, tako mlajših (mlajših od 65 let) kot starejših.

Študija LIFE

Študija Zdravljenje z losartanom za zmanjšanje končnih opazovanih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension; LIFE*) je bila randomizirana, trojno slepa študija s primerjalnim zdravilom. Vključevala je 9.193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mmHg) niso dosegli, so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, povečali odmerek losartana ali atenolola na 100 mg enkrat na dan. Za doseg ciljnega krvnega tlaka so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Spremljanje je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna obolevnost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pomembno znižal v obeh skupinah na podobno raven. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek zmanjšalo za 13,0 % ($p = 0,021$; 95-odstotni interval zaupanja 0,77–0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ($p=0,001$ 95-odstotni interval zaupanja 0,63–0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

Rasa

V študiji LIFE so imeli bolniki črne rase, zdravljeni z losartanom, večje tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek, t.j. srčno-žilni dogodek (npr. srčni infarkt, smrt zaradi srčno-žilnega vzroka) in možganska kap, kot pa bolniki črne rase, zdravljeni z atenololom. Zato rezultati glede srčno-žilne obolevnosti/smrtnosti iz študije LIFE za losartan v primerjavi z atenololom ne veljajo za bolnike črne rase s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

PI_Text076378_1	- Updated:	Page 15 of 22
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študiji ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi visokega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi pomembni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pektoris, še niso v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (breme), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pektoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pektoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, podaljša čas do začetka pojava angine pektoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostost napadov angine pektoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

Uporaba pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CAD – coronary artery disease)

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nadzorovani študiji pri 1.997 bolnikih; študija se je imenovala CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Poleg običajnega zdravljenja s statini, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejelo amlodipin v odmerku 5–10 mg, 673 jih je dodatno prejelo enalapril v odmerku 10–20 mg, 655 pa jih je dodatno prejelo placebo. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 1. Rezultati kažejo, da je zdravljenje z amlodipinom povezano z manjšim številom sprejemov v bolnišnico zaradi angine pectoris in z manjšim številom revaskularizacijskih postopkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Preglednica 1. Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT					
izidi	srčno-žilni dogodki, št. (%)			amlopidin v primerjavi s placebom	
	amlopidin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95% IZ)	vrednost <i>P</i>
<u>glavni opazovani dogodek</u>					
srčno-žilni neželeni učinki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>posamezne komponente</u>					
koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
hospitalizacija zaradi angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
MI, ki se ni končal s smrtjo	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
kap ali prehodni ishemični napad (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
smrt zaradi srčno-žilnih vzrokov	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
hospitalizacija zaradi kongestivnega srčnega popuščanja (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
zastoj srca z uspešnim oživljanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
ponoven začetek periferne žilne bolezni	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Okrajšave: CHF – kongestivno srčno popuščanje; IZ – interval zaupanja; MI – miokardni infarkt; TIA – tranzitorna ishemična ataka					

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

novejše načine zdravljenja: amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10–40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote < 35 mg/dl ali < 0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio – RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90–1,07 in vrednost $p = 0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25–1,52 in vrednostjo $p < 0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89–1,02; $p = 0,20$).

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA so pokazala, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanja tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali brez objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so jemali ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisovih glikozidov in diuretikov, amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Losartan

Po peroralnem zaužitju se losartan dobro absorbira in je podvržen presnovi prvega prehoda, kjer nastajajo aktivni karboksikislinski presnovki in drugi neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Najvišje srednje koncentracije losartana so dosežene po 1 uri in njegovega aktivnega presnovka 3–4 urah.

Amlodipin

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva..

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Porazdelitev

Losartan

Tako losartan kot njegov aktivni presnovek sta v ≥ 99 % vezana na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov.

Amlodipin

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je do 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Losartan

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Po peroralnem ali po intravenskem odmerku s ^{14}C označenega losartana je radioaktivnost plazme primarno posledica losartana in njegovega aktivnega presnovka. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno 1 % pregledanih posameznikov v študijah.

Poleg aktivnega presnovka se tvorijo tudi neaktivni presnovki.

Amlodipin

Amlodipin se v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje

Losartan

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je približno 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min. Pri peroralni uporabi se v urinu izloči nespremenjenega približno 4 % odmerka, približno 6 % odmerka pa v obliki aktivnega presnovka. Pri peroralnih odmerkih do 200 mg losartana sta farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka linearni.

Po peroralnem zaužitju se plazemski koncentraciji losartana in njegovega aktivnega presnovka polieksponentno znižujeta, pri čemer je razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6 do 9 ur. Med enkrat dnevnim odmerjanjem 100 mg se niti losartan niti njegov aktivni presnovek znatno ne kopičita v plazmi.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata tako izločanje z žolčem kot tudi izločanje z urinom. Po peroralnem/intravenskem odmerku s ^{14}C označenega losartana se pri človeku približno 35 %/43 % radioktivnosti izloči v urinu, 58 %/50 % pa v blatu.

Amlodipin

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Približno 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov se izloči v urin.

Okvara ledvic

Losartan

Plazemske koncentracije losartana se pri bolnikih s kreatininskim očistkom nad 10 ml/min ne razlikujejo. V primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo je pri bolnikih na hemodializi AUC losartana približno 2-krat večja.

Plazemske koncentracije aktivnega presnovka se pri bolnikih z okvaro ledvic ali bolnikih na hemodializi ne razlikujejo.

S hemodializo ne moremo odstraniti niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka.

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amlodipin

Amlodipin se v veliki meri presnovi v neaktivne presnovke. 10% osnovne učinkovine se izloči nespremenjene v urinu. Spremembe v koncentracijah amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Okvara jeter

Losartan

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po peroralni aplikaciji 5- oz. 1,7-krat višje od tistih pri mladih moških prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Amlodipin

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju AUC za približno 40–60 %.

Spol

Losartan

Pri ženskah s hipertenzijo so bile koncentracije losartana v plazmi do dvakrat višje kot pri moških s hipertenzijo, količine aktivnega presnovka v plazmi pa se med moškimi in ženskami niso razlikovale.

Starejši bolniki

Losartan

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka pri starejših hipertoničnih niso pomembno drugačne kot pri mladih hipertoničnih.

Amlodipin

Čas za doseganje najvišjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov v tej študiji (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatozoidov ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Losartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmokologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita, povečanje količine N-sečnine v serumu in občasno zvišanje kreatinina v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (poškodbe, razjede, erozije in krvavitve sluznice). Tako kot druge snovi, ki neposredno vplivajo na sistem renin-angiotenzin, ima tudi losartan neželene učinke na pozni razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda in malformacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
 uprašena celuloza (E460)
 predgelirani škrob (koruzni)
 koruzni škrob
 mikrokristalna celuloza (E460)
 brezvodni koloidni silicijev dioksid
 magnezijev stearat (E470b)
 natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
 rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga:

polivinilalkohol
 titanov dioksid (E171)
 makrogol 3000
 smukec (E553b)
 rdeči železov oksid (E172)*
 rumeni železov oksid (E172)**

* v filmsko obloženih tabletah po 50 mg/5 mg, 50 mg/10 mg in 100 mg/5 mg

** v filmsko obloženih tabletah po 50 mg/5 mg in 100 mg/10 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

PI_Text076378_1	- Updated:	Page 21 of 22
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-folija, Al-folija): 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02205/001-032

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 7. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 7. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 7. 2024