

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

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Wamlox 5 mg/320 mg filmsko obložene tablete
Wamlox 10 mg/320 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Wamlox 5 mg/320 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 320 mg valsartana.

Wamlox 10 mg/320 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 320 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Wamlox 5 mg/320 mg filmsko obložene tablete

Rjave, izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule (velikost tablete: 16 mm x 8,5 mm, debelina: 5,5 mm–7,5 mm).

Wamlox 10 mg/320 mg filmsko obložene tablete

Rjavkasto rumene, izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z morebitnimi temnimi pikami (velikost tablete: 16 mm x 8,5 mm, debelina: 5,8 mm–7,8 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Wamlox je indicirano za nadomestno zdravljenje odraslih bolnikov z esencialno hipertenzijo, pri katerih je krvni tlak že ustrezno urejen s sočasno uporabo amlodipina in valsartana v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, vendar v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Wamlox je ena tableta na dan.

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Pred prehodom na kombinacijo s fiksnim odmerkom je priporočljivo individualno titriranje odmerka učinkovin (tj. amlodipina in valsartana).

Za bolnike, ki dobivajo valsartan in amlodipin v ločenih tabletah ali kapsulah, je lahko priročno, da jih zamenjamo z zdravilom Wamlox, ki vsebuje enaka odmerka učinkovin.

Okvara ledvic

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

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati. Amlodipin se ne odstrani z dializo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo Wamlox kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana. Zaradi višje jakosti valsartana zdravilo Wamlox pri teh bolnikih ni priporočljivo. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočljivo običajno odmerjanje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Wamlox pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Bolnik lahko zdravilo Wamlox vzame s hrano ali brez nje.

Zdravilo Wamlox je priporočljivo vzeti z malo vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila Wamlox 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).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

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

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali volumna

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali volumna, kot so bolniki, ki dobivajo velike odmerke diuretikov, se lahko v redkih primerih po uvedbi zdravljenja z valsartanom pojavi simptomatska hipotenzija. Pomanjkanje natrija in/ali soli je treba pred začetkom zdravljenja z valsartanom popraviti, na primer z zmanjšanjem odmerka diuretika.

Hiperkaliemija

Med sočasno uporabo dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), je potrebna previdnost; v takšnih primerih je potrebno pogosto nadziranje koncentracije kalija.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice je pri zdravljenju hipertenzije z amlodipinom/valsartanom potrebna previdnost, saj je pri takih bolnikih možno zvišanje koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Pri bolnikih, ki se zdravijo z amlodipinom/valsartanom, je zato priporočljivo spremljanje delovanja ledvic.

Presaditev ledvice

Pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica, še ni izkušenj glede varnosti uporabe amlodipina/valsartana.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana. Zaradi višje jakosti valsartana zdravilo Wamlox pri teh bolnikih ni priporočljivo (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravilo Wamlox je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Trenutno ni izkušenj z varno uporabo valsartana pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min in pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato je treba valsartan pri teh bolnikih uporabljati previdno. Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro ledvic se amlodipin lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se ne odstrani z dializo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II, valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin.

Angioedem

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

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba amlodipin/valsartan takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati amlodipina/valsartana.

Srčno popuščanje/obdobje po miokardnem infarktu

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so v obdobju po miokardnem infarktu, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*) je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z mitralno stenozo ali s pomembno aortno stenozo, ki sicer ni močno izražena.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev 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 angiotenzinskih receptorjev 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 zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno.

Zdravilo Wamlox je bilo raziskano pri bolnikih s hipertenzijo in pri nobeni drugi populaciji.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, 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 amlodipinom/valsartanom in drugimi zdravili niso izvedli.

Med sočasno uporabo je treba paziti

PI Text058556 1	- Updated:	Page 5 of 20
-----------------	------------	--------------

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

Drugi antihipertenzivi

Pogosto uporabljena antihipertenzivna zdravila (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, diuretiki) in druga zdravila, ki imajo lahko neželene hipotenzivne učinke (npr. triciklični antidepresivi, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa za zdravljenje benigne hiperplazije prostate), lahko povečajo hipotenzivni učinek kombinacije.

Interakcije, povezane z amlodipinom

Sočasna uporaba ni priporočena

Grenivka ali sok grenivke

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.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

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. 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 sočasnim zdravljenjem in po njem, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, šentjanževko), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Simvastatin

Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo s smrtnim izidom in srčno-žilni kolaps, 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.

Takrolimus

Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenim s takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.

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

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (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.

Med sočasno uporabo je treba paziti

Drugo

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja monoterapija z amlodipinom ni vplivala na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Interakcije, povezane z valsartanom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev tipa II, vključno z valsartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Med sočasno uporabo je zato priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu. Če je uporabljen tudi diuretik, uporaba amlodipina/valsartana predvidoma poveča toksične učinke litija.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija

Če je treba v kombinaciji z valsartanom predpisati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo nadzorovati koncentracijo kalija v plazmi.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAR

Če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z NSAR, se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAR poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

Zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izločevalnega prenašalca (ritonavir)

Rezultati *in vitro* študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1/OATP1B3 v jetrih in izločevalnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izločevalnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu. Pri uvajanju ali prekinitvi sočasnega zdravljenja s takimi zdravili je treba temu nameniti ustrezno pozornost.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena

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

povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega 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).

Drugo

Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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.

Valsartan

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 škodljive učinke na plod pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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).

Dojenje

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. O uporabi amlodipina/valsartana v času dojenja ni podatkov, zato uporaba zdravila Wamlox 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.

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

Plodnost

Kliničnih študij vpliva na plodnosti pri uporabi amlodipina/valsartana ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan nima škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, ki jemljejo amlodipin/valsartan in vozijo motorna vozila ali uporabljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica, glavobol, utrujenost ali navzea in je njihova zmožnost odzivanja lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnost amlodipina/valsartana so ocenjevali v petih kontroliranih kliničnih študijah s 5.175 bolniki, od katerih jih je 2.613 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom. Med neželenimi učinki, ki so jih opazili, so bili najbolj pogosti, najbolj pomembni ali najbolj izraženi naslednji neželeni učinki: nazofaringitis, gripa, preobčutljivost, glavobol, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edemi, testasti edemi, edem obraza, periferni edemi, utrujenost, zardevanje, astenija in navali vročine.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		amlodipin/valsartan	amlodipin	valsartan
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosti	-	-
	gripa	pogosti	-	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	-	-	neznana pogostnost
	levkopenija	-	zelo redki	-
	nevtropenija	-	-	neznana pogostnost
	trombocitopenija, včasih s purpuro	-	zelo redki	neznana pogostnost
PI Text058556 1	- Updated:		Page 9 of 20	

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

Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	-	-
	hiperkalcemija	občasni	-	-
	hiperglikemija	-	zelo redki	-
	hiperlipidemija	občasni	-	-
	hiperurikemija	občasni	-	-
	hipokaliemija	pogosti	-	-
	hiponatriemija	občasni	-	-
Psihiatrične motnje	depresija	-	občasni	-
	anksioznost	redki	občasni	-
	nespečnost/motnje spanja	-	občasni	-
	nihanje razpoloženja	-	občasni	-
	zmedenost	-	redki	-
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	-	-
	omotičnost	občasni	pogosti	-
	posturalna omotičnost	občasni	-	-
	disgevizija	-	občasni	-
	ekstrapiramidni sindrom	-	neznana pogostnost	-
	glavobol	pogosti	pogosti	-
	hipertonija	-	zelo redki	-
	parestezija	občasni	občasni	-
	periferna nevropatija, nevropatija	-	zelo redki	-
	somnolenca	občasni	pogosti	-
	tremor	-	občasni	-
	hipestezija	-	občasni	-
	Očesne bolezni	motnja vida	redki	občasni
okvara vida		občasni	občasni	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki	občasni	-
	vertoglavica	občasni	-	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni	pogosti	-
	sinkopa	redki	občasni	-
	tahikardija	občasni	-	-
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	-	zelo redki	-
	miokardni infarkt	-	zelo redki	-
Žilne bolezni	zardevanje	-	pogosti	-
	hipotenzija	redki	občasni	-
	ortostatska hipotenzija	občasni	-	-
	vaskulitis	-	zelo redki	neznana

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

				pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni
	dispneja	-	občasni	-
	faringo-laringealne bolečine	občasni	-	-
	rinitis	-	občasni	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	-	občasni	-
	obstipacija	občasni	-	-
	diareja	občasni	občasni	-
	suha usta	občasni	občasni	-
	dispepsija	-	občasni	-
	gastritis	-	zelo redki	-
	hiperplazija dlesni	-	zelo redki	-
	navzea	občasni	pogosti	-
	vnetje trebušne slinavke	-	zelo redki	-
	bruhanje	-	občasni	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti jetrnih encimov, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu	-	zelo redki*	neznana pogostnost
	hepatitis	-	zelo redki	-
	intrahepatična holestaza, ikterus	-	zelo redki	-
Bolezni kože in podkožja	alopecija	-	občasni	-
	angioedem	-	zelo redki	neznana pogostnost
	bulozni dermatitis	-	-	neznana pogostnost
	eritem	občasni	-	-
	multiformni eritem	-	zelo redki	-
	eksantem	redki	občasni	-
	čezmerno znojenje	redki	občasni	-
	fotosenzitivnost	-	občasni	-
	srbenje	redki	občasni	neznana pogostnost
	purpura	-	občasni	-
	izpuščaj	občasni	občasni	neznana pogostnost
	spremembe barve kože	-	občasni	-
toksična epidermalna nekroliza	-	neznana pogostnost	-	

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

	urtikarija in druge oblike izpuščaja	-	zelo redki	-
	eksfoliativni dermatitis	-	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	-
	Quinckejev edem	-	zelo redki	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	občasni	občasni	-
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	-
	otekanje sklepov	občasni	-	-
	krči v mišicah	redki	občasni	-
	mialgija	-	občasni	neznana pogostnost
	otekanje gležnjev	-	pogosti	-
	občutek teže	redki	-	-
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v serumu	-	-	neznana pogostnost
	motnje uriniranja	-	občasni	-
	nikturija	-	občasni	-
	polakiurija	redki	občasni	-
	poliurija	redki	-	-
	okvara in odpoved ledvic	-	-	neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	-	občasni	-
	erektilna disfunkcija	redki	-	-
	ginekomastija	-	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	občasni	-
	nelagodje in splošno slabo počutje	-	občasni	-
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni
	edem obraza	pogosti	-	-
	zardevanje, vročinski oblivi	pogosti	-	-
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	-	občasni	-
	edem	pogosti	pogosti	-
	periferni edem	pogosti	-	-
	bolečina	-	občasni	-
	testasti edemi	pogosti	-	-
Preiskave	zvišana koncentracija kalija v serumu	-	-	neznana pogostnost
	povečanje telesne mase	-	občasni	-
	zmanjšanje telesne mase	-	občasni	-

* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

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

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferne edeme, ki so znan neželeni učinek amlodipina, so na splošno opažali manj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo amlodipin/valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo amlodipin. V dvojno slepih, kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca perifernih edemov glede na odmerke sledeča:

% bolnikov s perifernimi edemi		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	ni podatka	ni podatka	9,0	9,5

Povprečna incidenca perifernih edemov, enakovredno uravnotežena za vse odmerke kombinacije amlodipin/valsartan, je bila 5,1 %.

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

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem amlodipina/valsartana ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omtico, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji vse do šoka, tudi takšnega 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.

Zdravljenje

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih takoj ali do dve uri po zaužitju amlodipina, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka amlodipina/valsartana zahteva srčno-žilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihalnega sistema, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni

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

kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Ni verjetno, da bi valsartan in amlodipin odstranili z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB01.

Amlodipin

Mehanizem delovanja

Amlodipin zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčno mišico in gladko mišičje žil. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega sprostitvenega učinka na gladko mišičje žil, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat dnevno povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka (tako v ležečem kot v stoječem položaju), ki traja 24 ur. Amlodipin zaradi počasnega začetka delovanja ni indiciran za zdravljenje akutne hipotenzije.

Po uporabi terapevtskih odmerkov pri bolnikih s hipertenzijo amlodipin povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih s hipertenzijo z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dp/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrijskega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Klinična učinkovitost in varnost

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 novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril

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

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 opazovani dogodek je obsegal koronarno bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku 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 sekundarno opazovanimi dogodki 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 zaradi vseh vzrokov 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; $p = 0,20$).

Valsartan

Mehanizem delovanja

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Zvišana koncentracija angiotenzina II po zavrtju receptorjev AT₁ z valsartanom lahko stimulira nezavrtne receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT₁, njegova afiniteta za receptorje AT₁ pa je veliko (približno 20 000-krat) večja kot za receptorje AT₂.

Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonist angiotenzina II ne vplivajo na ACE in ne potencirajo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pojavnost suhega kašlja med prejemniki valsartana značilno manjša kot pri prejemnikih zaviralca ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med terapijo z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$). Valsartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo.

Farmakodinamični učinki

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Nenadni prekinitvi valsartana ni sledila povratna hipertenzija ali drugi neželeni klinični učinki.

Klinična učinkovitost in varnost

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

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzinskih receptorjev 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).

Študijo 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 angiotenzinskih receptorjev, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev 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. V skupini, ki je prejela aliskiren so bili pogostejši pomembni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic), kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina in valsartana sta linearni.

Amlodipin/valsartan

Po peroralni uporabi amlodipina/valsartana doseže valsartan največjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 6 do 8 urah. Hitrost in obseg absorpcije amlodipina/valsartana sta enakovredna biološki uporabnosti valsartana in amlodipina, uporabljenih v ločenih tabletah.

Amlodipin

Absorpcija: Pri peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % učinkovine v obtoku.

Biotransformacija: Amlodipin se v jetih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazno s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. V plazmi je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. Z urinom se izloči 10 % nepresnovljenega amlodipina in 60 % amlodipinovitih presnovkov.

Valsartan

PI Text058556 1	- Updated:	Page 16 of 20
-----------------	------------	---------------

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

Absorpcija: Pri peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je približno 8 ur po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94–97 %), predvsem na albumin v serumu.

Biotransformacija: Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje: Valsartan kaže multiekspONENTNO kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ uro in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urin (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjene učinkovine. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas, potreben za doseg najvišje plazemske koncentracije amlodipina v plazmi, je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvaro jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zdravilo Wamlox je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo in ni priporočljivo pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin

PI Text058556 1	- Updated:	Page 17 of 20
-----------------	------------	---------------

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

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnjene datum skotitve, 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), niso ugotovili 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 znižan folikle stimulirajoči hormon in testosteron v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila dozorelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so ustrezale dnevni odmerjanju 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili znakov kancerogenosti. 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

Valsartan

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (nepirasel uhelj in odprt ušesni kanal) pri potomstvu (glejte poglavje 4.6). Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (ertirocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana vrednost dušika sečnine v krvi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri podobnih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, med drugim do zvišanja vrednosti sečnine in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaklomerularnih celic nima pomena.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (vrsta 200)
manitol
magnezijev stearat
premreženi natrijev karmelozat
povidon K25
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

delno hidroliziran polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172) – samo v tabletah po 5 mg/320 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al folija): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek (OPA/Al/PVC-Al folija): 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

H/19/02559/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 3. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 3. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 9. 2023