1. IME ZDRAVILA

Wamlox 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete
Wamlox 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete
Wamlox 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Wamlox 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.
Wamlox 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.
Wamlox 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Wamlox 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete
Rjavkasto rumene, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in morebitnimi temnimi pikami (premer tablete: 8 mm, debelina: 3,0 mm–4,3 mm).
Wamlox 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete
Rjavkasto rumene, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete z morebitnimi temnimi pikami (velikost tablete: 13 mm x 8 mm, debelina: 3,8 mm–5,4 mm).
Wamlox 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete
Bledo rjavkasto rumene, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete (velikost tablete: 13 mm x 8 mm, debelina: 3,8 mm–5,4 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Wamlox je indicirano pri odraslih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen ob monoterapiji z amlodipinom ali valsartanom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Wamlox je ena tableta na dan.

Zdravilo Wamlox 5 mg/80 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 5 mg amlodipina ali z 80 mg valsartana.

Zdravilo Wamlox 5 mg/160 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 5 mg amlodipina ali 160 mg valsartana.

Zdravilo Wamlox 10 mg/160 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo z 10 mg amlodipina ali s 160 mg valsartana ali s kombinacijo zdravila Wamlox 5 mg/160 mg.

Bolnik lahko zdravilo Wamlox vzame s hrano ali brez nje.

Pred prehodom na kombinacijo s fiksnim odmerkom je priporočljivo individualno titriranje odmerka zdravilnih učinkovin (tj. amlodipina in valsartana). Če je klinično primerno, je možno na kombinacijo s fiksnim odmerkom preiti neposredno z monoterapije.

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 zdravilnih učinkovin.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

O uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracije kalija in kreatinina.

Okvara jeter

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

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Wamlox pri bolnikih z okvaro jeter ali pri zaporah žolčnih vodov (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri prehodu ustreznih hipertenzivnih bolnikov (glejte poglavje 4.1), ki imajo jetrno okvaro na amlodipin ali na zdravilo Wamlox, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina v monoterapiji ali kot komponento.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je treba odmerjanje povečevati previdno. Pri prehodu ustreznih starejših hipertenzivnih bolnikov (glejte poglavje 4.1) na amlodipin ali na zdravilo Wamlox, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina v monoterapiji ali kot komponento.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Wamlox pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Wamlox je priporočljivo vzeti z malo vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, npr. 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 m^2) (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).

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali volumna

V študijah, kontroliranih s placebom, so čezmerno hipotenzijo opažali pri 0,4 % bolnikov z nezapleteno hipertenzijo, ki so dobivali amlodipin/valsartan. Pri bolnikih z aktiviranim sistemom renin-angiotenzin (npr. pri bolnikih s pomanjkanjem volumna in/ali soli, ki dobivajo velike odmerke diuretikov), ki dobivajo antagoniste angiotenzinskih receptorjev, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Priporočljivo je, da pred začetkom uporabe amlodipina/valsartana, popravite to stanje ali bolniku zagotovite natančen zdravniški nadzor na začetku zdravljenja.

Če se med uporabo amlodipina/valsartana pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

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 pri takih bolnikih možno zvišanje koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

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 z žolčem. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Posebna previdnost je potrebna v primeru uporabe amlodipina/valsartana pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali pri zaporah žolčevodov.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (GFR > 30 ml/min/1,73 m^2) odmerka amlodipina/valsartana ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracije kalija in kreatinina.

Primarni hiperaldosteronizem

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

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejemali 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.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno z valsartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje z valsartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

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). Dvojna blokada 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 dvojno blokado 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.

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 amlodipinom/valsartanom in drugimi zdravili niso izvedli.

Med sočasno uporabo je treba paziti

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 izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4 (antiepileptiki [kot so npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, šentjanževka (Hypericum perforatum))

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.

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

Klaritromicin

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.

Med sočasno uporabo je treba paziti

Drugo

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival 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 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.

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 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 antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti 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. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij vpliva na plodnost 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/m^2 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

Bolniki, ki jemljejo amlodipin/valsartan in vozijo motorna vozila ali uporabljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, 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 prejemalo valsartan v kombinaciji z amlodipinom. Med neželenimi učinki, ki so jih opažali, 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.

Tabelarični pregled neželenih učinkov
Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 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
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	-	-
	hiperkalciemija	občasni	-	-
	hiperglikemija	-	zelo redki	-
	hiperlipidemija	občasni	-	-
	hiperurikemija	občasni	-	-
	hipokaliemija	pogosti	-	-
	hiponatriemija	občasni	-	-
Psihiatrične motnje	depresija	-	občasni	-
	anksioznost	redki	-	-
	nespečnost/motnje spanja	-	občasni	-
	nihanje razpoloženja	-	občasni	-
	zmedenost	-	redki	-
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	-	-
	omotičnost	občasni	pogosti	-
	posturalna omotičnost	občasni	-	-
	disgevzija	-	občasni	-

	ekstrapiramidni sindrom	-	neznana pogostnost	-
	glavobol	pogosti	pogosti	-
	hipertonija	-	zelo redki	-
	parestezija	občasni	občasni	-
	periferna nevropatija, nevropatija	-	zelo redki	-
	somnolenca	občasni	pogosti	-
	sinkopa	-	občasni	-
	tremor	-	občasni	-
	hipoestezija	-	občasni	-
Očesne bolezni	motnja vida	redki	občasni	-
	okvara vida	občasni	občasni	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki	občasni	-
	vrtoglavica	občasni	-	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni	pogosti	-
	sinkopa	redki	-	-
	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 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	-	zelo redki	-

	slinavke			
	bruhanje	-	občasni	-
	intestinalni angioedem	-	-	zelo redki
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	-
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	-	zelo redki	-
	eksfoliativni dermatitis	-	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	-
	Quinckejev edem	-	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	neznana	-
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	-
	ljukničasti (pitting) edem	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

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferne edeme, ki so znan neželeni učinek amlodipina, so na splošno opažali manj pogosto pri bolnikih, ki so prejemali kombinacijo amlodipin/valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 %.

Dodatne informacije o posameznih zdravilnih učinkovinah

Neželeni učinki, opisani za katero od obeh zdravilnih učinkovin (za amlodipin ali valsartan), so lahko tudi neželeni učinki amlodipina/valsartana, tudi če niso bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Amlodipin	
pogosti	somnolenca, omotica, palpitacije, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev
občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija, tremor, motnje v zaznavanju okusa, sinkopa, hipestezija, motnje vida (vključno z diplopijo), tinitus, hipotenzija, dispneja, rinitis, bruhanje, dispepsija, alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, eksantem, mialgija, mišični krči, bolečine, motnje uriniranja, zvečana pogostnost uriniranja, impotenca, ginekomastija, bolečine v prsih, slabo počutje, zvečanje ali zmanjšanje telesne mase
redki	zmedenost
zelo redki	levkopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertonija, periferna nevropatija, miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni, hepatitis, zlatenica, zvišanje ravni jetrnih encimov*, angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
neznana pogostnost	Ekstrapiramidna motnja
* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo	
Valsartan	
neznana pogostnost	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšan hematokrit, nevtropenija, trombocitopenija, zvišana koncentracija kalija v serumu, zvišane vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišanjem koncentracije bilirubina v serumu, odpoved in okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo

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 omotico. 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 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/valsartan vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan pa med antagoniste angiotenzina II. Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak v večji meri kot vsaka sestavina zase.

Amlodipin/valsartan

Kombinacija amlodipina in valsartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka v celotnem območju terapevtskih odmerkov. Antihipertenzivni učinek enega odmerka kombinacije je trajal 24 ur.

S placebom kontrolirana preskušanja

V dveh s placebom kontroliranih preskušanjih je amlodipin/valsartan enkrat na dan dobivalo več kot 1400 bolnikov s hipertenzijo. Vključeni so bili odrasli z blago do zmerno, nezapleteno esencialno hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak sede ≥ 95 in < 110 mm Hg). Izključeni so bili bolniki z velikim srčno-žilnim tveganjem - s srčnim popuščanjem, z diabetesom tipa 1 ali s slabo urejenim diabetesom tipa 2 ali z miokardnim infarktom, ali možgansko kapjo v zadnjem letu.

Aktivno kontrolirana preskušanja pri bolnikih, pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje z monoterapijo

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega s 160 mg valsartana, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino kontrolirano preskušanje vzporednih skupin. Pokazalo se je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede < 90 mm Hg na koncu preskušanja) pri 75 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, pri 62 %

bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg in pri 53 % bolnikov, ki so ostali na 160 mg valsartana. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 160 mg valsartana, je dodatek 10 mg amlodipina dodatno znižal sistolični krvni tlak za 6,0 mm Hg in diastoličnega za 4,8 mm Hg, 5 mg amlodipina pa sistolični krvni tlak za 3,9 mm Hg in diastoličnega za 2,9 mm Hg.

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega z 10 mg amlodipina, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino kontrolirano preskušanje vzporednih skupin. Pokazalo je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede < 90 mm Hg na koncu preskušanja) pri 78 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, in pri 67 % bolnikov, ki so ostali na 10 mg amlodipina. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 10 mg amlodipina, je dodatek 160 mg valsartana dodatno znižal sistolični krvni tlak za 2,9 mm Hg in diastoličnega za 2,1 mm Hg.

Amlodipin/valsartan so raziskali tudi v študiji, kontrolirani z učinkovino, pri 130 bolnikih s hipertenzijo, ki so imeli srednji diastolični krvni tlak sede ≥ 110 mm Hg in < 120 mm Hg. V tej študiji (izhodiščni krvni tlak 171/113 mm Hg) je shema odmerjanja amlodipina/valsartana 5 mg/160 mg, titrirana do 10 mg/160 mg, znižala krvni tlak sede za 36/29 mm Hg; v primerjavi s tem je shema odmerjanja lizinoprila/hidroklorotiazida 10 mg/12,5 mg, titrirana do 20 mg/12,5 mg, znižala krvni tlak za 32/28 mm Hg.

V dveh dolgoročnih spremljevalnih študijah se je učinek amlodipina/valsartana ohranil več kot eno leto. Nenadna prekinitev amlodipina/valsartana ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Starost, spol, rasa ali indeks telesne mase (≥ 30 kg/m^2, < 30 kg/m^2) niso vplivali na odziv na amlodipin/valsartan.

Kombinacija amlodipin/valsartan ni raziskana pri nobeni drugi populaciji razen pri bolnikih s hipertenzijo. Valsartan je raziskan pri bolnikih po miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem. Amlodipin je raziskan pri bolnikih s kronično stabilno angino pektoris, vazospastično angino pektoris in angiografsko potrjeno boleznijo koronarnih arterij.

Amlodipin

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. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in gladkega mišičja žil je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo 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 efektivni 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 pektoris amlodipin uporabili v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

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 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 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

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT_1, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Zvišana koncentracija angiotenzina II po zavrtju receptorjev AT_1 z valsartanom lahko stimulira nezavrte receptorje podvrste AT_2, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT_1. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih AT_1, njegova afiniteta za receptorje AT_1 pa je veliko (približno 20.000-krat) večja kot za receptorje AT_2.

Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti 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 prejemali 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.

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.

Drugo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. V skupini, ki je prejemala aliskiren so bili pogostejši pomembni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic), kot v skupini, ki je prejemala 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 % zdravilne učinkovine v obtoku.

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

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazno s terminalnim 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 % amlodipinovih presnovkov.

Valsartan

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 urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjene zdravilne 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 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). Previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznijo jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan

Neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni v študijah na živalih in bi lahko bili klinično pomembni:

histopatološke znake vnetja glandularnega želodca so pri podganjih samcih zabeležili pri izpostavljenosti, ki je bila okrog 1,9-krat večja za valsartan in 2,6-krat večja za amlodipin, kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina. Pri večjih izpostavljenostih so se pri samicah in samcih pojavile ulceracije in erozije želodčne sluznice. Podobne spremembe so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

Opazili so večjo pojavnost in izrazitost bazofilije/hialinizacije in dilatacije ledvičnih tubulov kot tudi intersticijskega limfocitnega vnetja in hipertrofije arteriolarne medije pri izpostavljenosti, ki je bila za valsartan od 8- do 13-krat večja in za amlodipin od 7- do 8-krat večja kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina. Podobne spremembe so ugotovili v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

V študiji toksičnosti za zarodek/plod pri podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila za valsartan okrog 12-krat večja in za amlodipin okrog 10-krat večja kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina, ugotovili večjo pojavnost razširjenih sečevodov, nepravilno oblikovane prsnice in nezakostenele členke sprednjih tac. Razširjene sečevode so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (12-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana). Znaki toksičnih učinkov pri materi (zmerno zmanjšanje telesne mase) so bili v tej študiji le skromni. Raven brez opaženega učinka na razvojne učinke je bila pri 3-kratni (valsartan) oz. 4-kratni (amlodipin) klinični izpostavljenosti (na podlagi AUC).

Za posamezni učinkovini niso ugotovili, da bi bili mutageni, klastogeni ali kancerogeni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnjen 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/m^2), niso ugotovili vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30

dni dajali amlodipinijev 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 dnevnemu odmerjanju 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili znakov kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m^2 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 (neprirasel 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/m^2 (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/m^2 (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 jukstaglomerularnih 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 jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza
manitol
magnezijev stearat (E470b)
premreženi natrijev karmelozat
povidon K25

brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

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, 98 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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

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

H/16/02157/001–030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 5. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 11. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

19. 3. 2025