

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wamlox, 5 mg + 320 mg, tabletki powlekane
Wamlox, 10 mg + 320 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wamlox, 5 mg + 320 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 320 mg walsartanu.

Wamlox, 10 mg + 320 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 320 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Wamlox, 5 mg + 320 mg, tabletki powlekane

Brązowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki (wymiary tabletki: 16 mm x 8,5 mm, grubość: 5,5 mm - 7,5 mm).

Wamlox, 10 mg + 320 mg, tabletki powlekane

Brązowożółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z możliwymi ciemniejszymi plamkami (wymiary tabletki: 16 mm x 8,5 mm, grubość: 5,8 mm – 7,8 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Wamlox jest wskazany jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest już odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania amlodypiny i walsartanu, w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, lecz w oddzielnych tabletkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Wamlox to 1 tabletki na dobę.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Przed zastosowaniem produktu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny oraz walsartanu).

Dla wygody, pacjenci przyjmujący walsartan i amlodypinę w postaci oddzielnych tabletek/kapsułek mogą otrzymywać produkt Wamlox zawierający te same dawki składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min. Amlodypina nie podlega dializie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Wamlox jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Ponieważ produkt leczniczy Wamlox zawiera większą dawkę walsartanu, nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Wamlox u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy Wamlox można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Zaleca się, aby produkt Wamlox przyjmować popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Wamlox z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrej fazy zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W rzadkich przypadkach u pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, w tym pacjentów otrzymujących leki moczopędne w dużych dawkach, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia walsartanem. Należy skorygować niedobór sodu i (lub) odwodnienie przed rozpoczęciem leczenia walsartanem, np. poprzez zmniejszenie dawki leku moczopędnego.

Hiperkaliemia

Podczas jednoczesnego stosowania preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.), należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Amlodypinę/walsartan należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, gdyż u takich pacjentów może się zwiększyć stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Z tego względu zaleca się monitorowanie czynności nerek u pacjentów leczonych amlodypiną/walsartanem.

Stan po przeszczepieniu nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania amlodypiny/walsartanu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe. Nie ustalono dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka wynosi 80 mg walsartanu. Ponieważ produkt leczniczy Wamlox zawiera większą dawkę walsartanu, nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2). Produkt leczniczy Wamlox jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Dotychczas brak doświadczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min oraz poddawanych dializoterapii, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania walsartanu u tych pacjentów. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek amlodypinę można stosować w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są związane ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie podlega dializie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, ponieważ działanie ich układu renina-angiotensyna jest zaburzone przez chorobę podstawową.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, u których stosowano walsartan, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Wamlox i nie należy go podawać ponownie.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartan, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie amlodypiny i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Niewydolność serca/ stan po zawale mięśnia sercowego

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, u osób podatnych mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptorów angiotensyny II było związane z wystąpieniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu. Podobne skutki zgłaszano odnośnie walsartanu. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), w którym amlodypinę podawano pacjentom z niewydolnością serca klasy III i IV według NYHA, o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane z częstszym występowaniem obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub znaczącym zwężeniem zastawki aorty (ale nie dużego stopnia).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz AIIRA.

Wamlox nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem tętniczym.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące produktu złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji amlodypiny/walsartanu i innych produktów leczniczych.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze, które mogą powodować działania niepożądane polegające na obniżeniu ciśnienia krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu złożonego.

Interakcje związane z amlodypiną

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Grejpfrut lub sok grejpfrutowy

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, a nawet znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne stosowanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało zwiększenie stężenia symwastatyny o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Dantrolen (w infuzji)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową w powiązaniu z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi w przypadku jednoczesnego podawania z amlodypiną, jednak farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i w razie potrzeby modyfikacji jego dawki.

Inhibitory (mTor) ssaczy cel rapamycyny

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina stosowana w monoterapii nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny lub cyklosporyny.

Interakcje związane z walsartanem

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy. Jeśli przyjmowane są także leki moczopędne, ryzyko toksycznego działania litu może być dodatkowo zwiększone podczas stosowania amlodypiny/walsartanu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeżeli produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu jest stosowany w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inhibitory transporterów wychwyty (ryfampicyna, cyklosporyna) lub transporterów wyrzutu (rytonawir)

Wyniki badania metodą *in vitro* na komórkach wątroby ludzkiej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwyty OATP1B1/ OATP1B3 i wątrobowego transportera wyrzutu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (rytonawir) może zwiększać stężenie walsartanu w osoczu. Należy zachować odpowiednią ostrożność podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego stosowania takich leków.

Podwójna blokada układu RAA za pomocą AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Inne

Podczas monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, glibenklamidem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Mimo że brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Wamlox w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych produktów leczniczych, o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Walsartan

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. (obliczenia zakładają doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci stosujący amlodypinę w skojarzeniu z walsartanem powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia lub nudności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane występowały najczęściej, były najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie części nosowej gardła, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi, osłabienie i uderzenia gorąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Amlodypina/ walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła	Często	-	-
	Objawy grypopodobne	Często		-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	-	-	Nieznana
	Leukopenia	-	Bardzo rzadko	-
	Neutropenia	-	-	Nieznana
	Małopłytkowość, niekiedy z plamicą	-	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja	Niezbyt często	-	-
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	-	-
	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko	-
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	-	-
	Hiperurykemia	Niezbyt często	-	-
	Hipokaliemia	Często	-	-
	Hiponatremia	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia psychiczne	Depresja	-	Niezbyt często	-
	Uczucie lęku	Rzadko	Niezbyt często	-
	Bezsennaść/ zaburzenia snu	-	Niezbyt często	-
	Zmiany nastroju	-	Niezbyt często	-
	Dezorientacja	-	Rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji ruchów	Niezbyt często	-	-

	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często	-
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często	-
	Zespół pozapiramidowy	-	Nieznana	-
	Ból głowy	Często	Często	-
	Wzmoczone napięcie	-	Bardzo rzadko	-
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	-	Bardzo rzadko	-
	Senność	Niezbyt często	Często	-
	Drżenie	-	Niezbyt często	-
	Niedoczulica	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Rzadko	Niezbyt często	-
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Rzadko	Niezbyt często	-
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	-	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często	-
	Omdlenie	Rzadko	Niezbyt często	-
	Tachykardia	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	-	Bardzo rzadko	-
	Zawał mięśnia sercowego	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi	-	Często	-
	Niedociśnienie	Rzadko	Niezbyt często	-
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	-	-
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Duszność	-	Niezbyt często	-
	Ból gardła i krtani	Niezbyt często	-	-
	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	Niezbyt często	-
	Zaparcie	Niezbyt często	-	-
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Niestrawność	-	Niezbyt często	-
	Nieżyt błony śluzowej żołądka	-	Bardzo rzadko	-
	Rozrost dziąseł	-	Bardzo rzadko	-
	Nudności	Niezbyt często	Często	-
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko	-
	Wymioty	-	Niezbyt często	-

	Obrzęk naczynioruchowy jelit	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Bardzo rzadko*	Nieznana
	Zapalenie wątroby	-	Bardzo rzadko	-
	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	-	Niezbyt często	-
	Obrzęk naczynioruchowy	-	Bardzo rzadko	Nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry	-	-	Nieznana
	Rumień	Niezbyt często	-	-
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko	-
	Wykwit	Rzadko	Niezbyt często	-
	Nadmierne pocenie się	Rzadko	Niezbyt często	-
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Niezbyt często	-
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Nieznana
	Plamica	-	Niezbyt często	-
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana
	Odbarwienie skóry	-	Niezbyt często	-
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	-	Nieznana	-
	Pokrzywka i inne postacie wysypki	-	Bardzo rzadko	-
	Złuszczone zapalenie skóry	-	Bardzo rzadko	-
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk Quinckego		Bardzo rzadko	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i kanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	-	-
	Kurcze mięśni	Rzadko	Niezbyt często	-
	Ból mięśni	-	Niezbyt często	Nieznana
	Obrzęk okolicy kostek	-	Często	-
	Uczucie ciężkości	Rzadko	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	-	Nieznana
	Zaburzenia mikcji	-	Niezbyt często	-
	Oddawanie moczu w nocy	-	Niezbyt często	-
	Częstomocz	Rzadko	Niezbyt często	-
	Wielomocz	Rzadko	-	-
	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek	-	-	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	-	Niezbyt często	-
	Zaburzenia erekcji	Rzadko	-	-
	Ginekomastia	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Niezbyt często	-
	Dyskomfort, złe samopoczucie	-	Niezbyt często	-
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często

	Obrzęk twarzy	Często	-	-
	Uderzenia gorąca	Często	-	-
	Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	-	Niezbyt często	-
	Obrzęk	Często	Często	-
	Obrzęk obwodowy	Często	-	-
	Ból	-	Niezbyt często	-
	Obrzęk tworzący dołek pod wpływem ucisku	Często	-	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	-	-	Nieznana
	Zwiększenie masy ciała	-	Niezbyt często	-
	Zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często	-

* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Dodatkowe informacje dotyczące produktu złożonego

Obrzęki obwodowe, znane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano na ogół rzadziej u pacjentów otrzymujących lek złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących samą amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania obrzęków obwodowych w zależności od dawki była następująca:

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

ang. skrót NA – nie dotyczy

Średnia częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 5,1% dla leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan, po uśrednieniu dla wszystkich dawek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem amlodypiny/walsartanu. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest prawdopodobnie znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy, zaburzenia świadomości, zapas krążeniowa i (lub) wstrząs. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Opisywano

znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu, zakończonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka.

Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub w ciągu 2 godzin po zażyciu amlodypiny spowodowało znaczne zmniejszenie wchłaniania. Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny/walsartanu wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości wydalanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia blokady kanału wapniowego. Zarówno walsartanu jak i amlodypiny nie można usunąć poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia, kod ATC: C09DB01

Amlodypina

Mechanizm działania

Amlodypina, składnik produktu złożonego, hamuje przez błonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co skutkuje zmniejszeniem obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego.

Działanie farmakokinetyczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie amlodypiny jeden raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, utrzymujące się przez 24 godziny. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem, zarówno u młodych pacjentów, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną, na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dp/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe, lub objętość wyrzutową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani nie wpływa na przewodzenie przedsionkowo-komorowe u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie chorobowości i śmiertelności o nazwie ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), aby porównać nowsze metody leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlorotalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym.

33 357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych, z nadciśnieniem tętniczym, przydzielono losowo do grup i obserwowano przez średnio 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Na pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy składała się choroba wieńcowa zakończona zgonem lub zawał serca nie zakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: współczynnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a chlorotalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Walsartan

Mechanizm działania

Walsartan jest czynnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT_1 . Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT_1 za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT_2 , co, jak się wydaje, równoważy wpływ na receptor AT_1 . Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności jako agonista dla receptora AT_1 i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2 .

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), nazywanej również kininazą II, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, aby leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie ($p<0,05$) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem

podczas leczenia inhibitorem ACE w wywiadzie, u 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny wystąpił kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie łączy się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych dla regulacji układu krążenia.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do obniżenia ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi dla jakiegokolwiek dawki jest na ogół osiągnięte w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z wystąpieniem nadciśnienia z „odbicia” lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z AIIRA.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz AIIRA. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz AIIRA (patrz punkt 4.4).

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub AIIRA u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Produkt złożony zawierający amlodypinę i walsartan

Po doustnym podaniu produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągnięte jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny, podanym w oddzielnych tabletkach.

Amlodypina

Wchłanianie: Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm: Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów.

Eliminacja: Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni. 10% macierzystej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Walsartan

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza stężenie walsartanu (mierzone jako pole powierzchni pod krzywą, AUC) o około 40%, oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż po około 8 godzinach od podania, stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie przedostaje się w dużym stopniu do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

Metabolizm: Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalone w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksymetabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieczynny farmakologicznie.

Eliminacja: Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany głównie z kałem (około 83% dawki) i z moczem (około 13% dawki), przeważnie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym, klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy - 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego też w przypadku zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku produktu, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zauważono korelacji pomiędzy czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Produkt leczniczy Wamlox jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą, a także nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano amlodypiny bezyłan w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

* na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

Walsartan

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów dawki toksyczne dla matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina,

hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp szerokonosych stosowanie porównywalnych dawek powodowało zbliżone zmiany, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie rozwinęła się nefropatia, obejmująca również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny we krwi.

U obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małp szerokonosych. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma odniesienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 200)

Mannitol

Magnezu stearynian

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K25

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Opadry White II:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3000

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – tylko w tabletkach 5 mg + 320 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Blister jednodawkowy OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Opakowania: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wamlox, 5 mg + 320 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr: 25438

Wamlox, 10 mg + 320 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr: 25439

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.07.2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.03.2025