

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valsamix, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Valsamix, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane
Valsamix, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg + 80 mg: każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 80 mg walsartanu.

5 mg + 160 mg: każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 160 mg walsartanu.

10 mg + 160 mg: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 160 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

5 mg + 80 mg:

Żółto zabarwione, okrągłe tabletki powlekane o ściętych brzegach (rozmiar: 7,94 mm), z wytłoczonymi literami „APO” po jednej stronie oraz „5” powyżej „80” po drugiej stronie.

5 mg + 160 mg:

Żółto zabarwione tabletki powlekane, o kształcie zmodyfikowanej kapsułki (rozmiar: 14,22 mm x 5,555 mm), z wytłoczonymi literami „APO” po jednej stronie oraz „5/160” po drugiej stronie.

10 mg + 160 mg:

Jasnożółto zabarwione tabletki powlekane o kształcie zmodyfikowanej kapsułki (rozmiar: 14,22 mm x 5,555 mm), z wytłoczonymi literami „APO” po jednej stronie oraz „10/160” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Valsamix jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są dobrze tolerowane lub u pacjentów z nietolerancją beta-adrenolityków jako dodatkowe leczenie inhibitorami ACE, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Valsamix to 1 tabletkę na dobę.

Produkt Valsamix o mocy 5 mg + 80 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny w dawce 5 mg lub walsartanu w dawce 80 mg w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Produkt Valsamix o mocy 5 mg +160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny w dawce 5 mg lub walsartanu w dawce 160 mg w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Produkt Valsamix o mocy 10 mg +160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny w dawce 10 mg lub walsartanu w dawce 160 mg w monoterapii lub produktu Valsamix o mocy 5 mg +160 mg (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Produkt Valsamix może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Przed zastosowaniem produktu złożonego, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny oraz walsartanu). Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego.

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

Zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Valsamix u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono schematu dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współtowarzyszącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1), u których rozważana jest zmiana leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Valsamix, należy zastosować najniższą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub amlodypiny jako składnika leku złożonego.

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

U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. U pacjentów nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (patrz punkt 4.1), u których rozważana jest zmiana leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Valsamix, należy zastosować najniższą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub amlodypiny jako składnika leku złożonego.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby produkt Valsamix przyjmować popijając wodą.

Niewydolność serca

Walsartan może być stosowany w leczeniu różnych zaburzeń niewydolności serca. Jednakże, nie należy stosować potrójnej kombinacji inhibitora ACE, walsartanu i leku beta-adrenolitycznego lub leku moczopędnego oszczędzającego potas (patrz punkty 4.4 i 5.1). Ocena stanu klinicznego pacjentów z niewydolnością serca zawsze powinna uwzględniać ocenę czynności nerek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Valsamix 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 tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono 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 badaniach kontrolowanych placebo, znaczne niedociśnienie obserwowano u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych amlodypiną w skojarzeniu z walsartanem. Niedociśnienie objawowe może wystąpić u pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych),

przyjmujących antagonistów receptora angiotensyny II. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu Valsamix lub ścisłą obserwacją pacjenta na początku leczenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie związane z leczeniem produktem Valsamix, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać we wlewie dożylnym fizjologiczny roztwór soli. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

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

Produkt Valsamix 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.

Stan po przeszczepieniu nerki

Do chwili obecnej brak danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu Valsamix 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. Należy zachować szczególną ostrożność podając Valsamix pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Valsamix u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

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 Valsamix i nie należy go podawać ponownie.

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 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 przebyłym 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 niedokrwienne, stosowanie amlodypiny było związane z częstszym występowaniem obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności, 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.

Jeśli Valsamix jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE, może nasilać się ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). U pacjentów z niewydolnością serca potrójna kombinacja inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego i produktu Valsamix nie wykazała żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). To połączenie najwyraźniej nasila ryzyko zdarzeń niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Nie należy również stosować potrójnej kombinacji inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu. Stosowanie tych kombinacji powinno odbywać się pod specjalistycznym nadzorem lekarza z częstym monitorowaniem czynności nerek, elektrolitów i ciśnienia krwi.

Należy zachować ostrożność w początkowym okresie leczenia pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu klinicznego tych pacjentów zawsze powinna uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu Valsamix u pacjentów z niewydolnością serca zwykle powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się niedociśnienia objawowego na ogół nie jest konieczne, pod warunkiem przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Tabletki amlodypiny z walsartanem nie były badane w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące produktu złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Valsamix 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 Valsamix.

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 bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4 (leki przeciwdrgawkowe [np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego)

Po jednoczesnym podaniu induktorów CYP3A4 stężenie amlodypiny w osoczu może się zmieniać. Należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć zmianę dawki zarówno w trakcie jak i po jednoczesnym podaniu amlodypiny, szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, zielem dziurawca).

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 (wlew)

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.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina 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 produktu leczniczego Valsamix.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, 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 i wątrobowego transportera wyrzutu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (rytonawir) może zwiększać stężenie walsartanu w osoczu.

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

W monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazylem, 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 jest wydzielana do mleka matki. Ilość amlodypiny otrzymana przez dziecko w stosunku do dawki przyjętej przez matkę została oszacowana w zakresie 3 – 7%, maksymalnie do 15%. Wpływ amlodypiny na dzieci jest nieznan. Brak informacji dotyczących stosowania produktu Valsamix w trakcie karmienia piersią, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Valsamix.

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

Pacjenci stosujący produkt Valsamix powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności.

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 otrzymało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane występowały najczęściej, były najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie części nosowej gardła, grypa, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dolka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, zmęczenie, nagle zaczerwienienie twarzy, osłabienie i uderzenia gorąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Valsamix	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie części nosowej gardła	Często	--	--
	Grypa	Często	--	--
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Nieznana
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--
	Neutropenia	--	--	Nieznana
	Małopłytkowość, występująca 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	--	--

	Bezsenna/zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--
	Dezorientacja	--	Rzadko	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji ruchów	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy	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	--
	Omdlenie	--	Niezbyt 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	--	--
	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 twarzy	--	Często	--
	Niedociśnienie	Rzadko	Niezbyt często	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie naczyń	--	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	--
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko*	Nieznana
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--
	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczką	--	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	--
	Pokrzywka i inne postacie wysypki	--	Bardzo rzadko	--
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--
	Obrzęk Quinckego	--	Bardzo rzadko	--
	Martwica toksyczno - rozplywna naskórka		Nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	--	--
	Kurcze mięśni	Rzadko	Niezbyt często	--
	Ból mięśniowy	--	Niezbyt często	Nieznana
	Obrzęk okolicy kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększone stężenie 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	--
	Niepokój, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagle zaczerwienienie twarzy, 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	Zwiększone stężenie 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	0,9
	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	n.d	n.d	9,0	9,5

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

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników

Działania niepożądane, opisane wcześniej dla każdego ze składników osobno (amlodypiny lub walsartanu), mogą być również potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Valsamix, nawet, jeśli nie występowały one w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Amlodypina

<i>Często</i>	Senność, zawroty głowy, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek.
<i>Niezbyt często</i>	Bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szumy uszne, niedociśnienie, duszność, nieżyt nosa, wymioty, niestrawność, łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wykwit skórny, ból mięśni, kurcze mięśni, ból, zaburzenia mikcji, zwiększona częstość oddawania moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.
<i>Rzadko</i>	Dezorientacja.
<i>Bardzo rzadko</i>	Leukopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa, zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, rozrost dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło.
<i>Nieznana</i>	Martwica toksyczna - rozplywna naskórka

* w większości przypadków odpowiadające cholestazie.

Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

<i>Nie znana</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość, zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, zapalenie naczyń, nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza.
------------------	---

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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu Valsamix. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. 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, zakońzonego zgonem.

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 produktu Valsamix 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.

Ani walsartanu ani 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

Produkt Valsamix zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniającym się mechanizmie działania, w celu kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, a walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Amlodypina/ Walsartan

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym zakresie dawek terapeutycznych. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się przez 24 godziny.

Badania kontrolowane placebo

Ponad 1 400 pacjentów z nadciśnieniem otrzymywało produkt Valsamix jeden raz na dobę w dwóch badaniach kontrolowanych placebo. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 95 i < 110 mmHg). Pacjenci z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I lub źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz z zawałem serca lub udarem w ciągu ostatniego roku w wywiadzie – zostali wykluczeni z badania.

Badania kontrolowane substancją czynną, u pacjentów, którzy nie reagowali na monoterapię

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów

niedostatecznie kontrolowanych za pomocą walsartanu w dawce 160 mg, u 75% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg i 62% pacjentów leczonych amlodypiną/walsartanem w dawce 5 mg/160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów kontynuujących leczenie walsartanem w dawce 160 mg. Dodanie amlodypiny w dawce 10 mg i 5 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego/ rozkurczowego odpowiednio o 6,0/ 4,8 mmHg oraz 3,9/ 2,9 mmHg, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dalej tylko walsartan w dawce 160 mg.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg, u 78% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów kontynuujących leczenie amlodypiną w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego/ rozkurczowego odpowiednio o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dalej tylko amlodypinę w dawce 10 mg.

Produkt złożony zawierający amlodypinę i walsartan badano również w kontrolowanym substancją czynną badaniu z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem, ze średnim ciśnieniem rozkurczowym mierzonym w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg i < 120 mmHg. W tym badaniu (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), stosowanie amlodypiny+ walsartanu w dawce 5 mg + 160 mg zwiększonej do 10 mg + 160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 36/ 29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/ 28 mmHg podczas podawania lizynoprylu + hydrochlorotiazydu w dawce 10 mg + 12,5 mg, zwiększonej do 20 mg + 12,5 mg.

W dwóch długookresowych badaniach uzupełniających, działanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie nie wiązało się z szybkim zwiększeniem ciśnienia krwi.

Wiek, płeć, rasa lub współczynnik masy ciała (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) nie mają wpływu na reakcję na leczenie produktem Valsamix.

Produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan nie badano w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem. Walsartan badano u pacjentów po przebytych zawale serca i z niewydolnością serca. Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu Valsamix hamuje przezłonowy 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 krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydiny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

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 przewodzenia przedsionkowo-komorowego 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.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

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: przeżyty 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 terapią chlorotalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Walsartan

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, by 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.

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.

Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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 amlodypina/ walsartan

Po doustnym podaniu produktu Valsamix, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągane jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania produktu Valsamix odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanym w postaci oddzielnych tabletek.

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 wydalane 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). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amlodypina/Walsartan

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach, które mogą mieć znaczenie kliniczne, są następujące:

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w wyniku narażenia na około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej wynoszącej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. W przypadku większego narażenia, stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka, zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie 8,5-11,0-krotne w stosunku do dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

Zwiększenie częstości występowania i ciężkości bazofilii/ szklwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, jak również śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony śluzowej tętniczek stwierdzano w wyniku narażenia na 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina) -krotność dawek klinicznych walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Podobne zmiany odnotowano w grupie samego walsartanu (narażenie na 8,5-11,0-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów, zauważono zwiększoną częstość występowania rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nie skostniałych paliczków kończyn przednich w wyniku narażenia na około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina) -krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie na 12-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg). W tym badaniu stwierdzono zaledwie słabe objawy toksyczności u matki (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Maksymalna dawka nie wywołująca obserwowalnych zaburzeń rozwojowych wynosiła 3 (walsartan) i 4 (amlodypina) -krotność dawki stosowanej klinicznie (na podstawie AUC).

Dla pojedynczych składników, nie stwierdzono dowodów na działanie mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze.

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 spermatozoidów i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenesa

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 ani 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, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów dawki toksyczne u 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 azotu 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 małych szkodliwych stosowanie porównywalnych dawek powodowało zbliżone zmiany, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie azotu 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 małych szerokokonosych. 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:

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Magnezu glinometakrzemian

Celuloza, proszek

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza E5

Hydroksypropyloceluloza

Makrogol 8000

Talk

Tytanu dwutlenek

Żelaza tlenek żółty

Żelaza tlenek czerwony (tylko dla 10 mg + 160 mg).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry ALU/PVC/PVDC w tekturowym pudełku,.

Wielkość opakowań: 28 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Valsamix, 5 mg + 80 mg: 23135

Valsamix, 5 mg + 160 mg: 23136

Valsamix, 10 mg + 160 mg: 23137

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-04-20

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.2018