

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane
Amlodipine + Valsartan Sandoz, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 80 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu i 80 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 160 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu i 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 10 mg + 160 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu i 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 80 mg

Ciemnożółte, okrągłe tabletki powlekane o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „NV” na drugiej stronie, średnicy około 8,2 mm.

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 160 mg

Ciemnożółte, owalne tabletki powlekane o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „ECE” na drugiej stronie, o wymiarach około 14,2 mm x 5,7 mm.

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 10 mg + 160 mg

Jasnożółte, owalne tabletki powlekane o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „UIC” na drugiej stronie, o wymiarach około 14,2 mm x 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz jest wskazane u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz jest 1 tabletki na dobę.

Produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 80 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 80 mg, stosowanymi w monoterapii.

Produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane monoterapią amlodypiny w dawce 5 mg lub walsartanu w dawce 160 mg.

Produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz 10 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane monoterapią amlodypiny w dawce 10 mg lub walsartanu w dawce 160 mg albo produktem złożonym Amlodipine + Valsartan Sandoz 5 mg + 160 mg.

Produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz można podawać z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Przed zmianą terapii na złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu). Jeśli to wskazane klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce.

Dla wygody pacjentów przyjmujących walsartan i amlodypinę w oddzielnych tabletkach lub kapsułkach, można zastosować u nich produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz zawierający te same dawki składników.

Zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych danych z badań klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Modyfikacja dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wskazane jest kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zaporowymi zaburzeniami dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1), u których rozważa się zmianę leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika złożonego produktu leczniczego.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze)

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. U osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.1), u których rozważa się zmianę leczenia na amlodypinę lub produkt leczniczy Amlodipine/Valsartan Sandoz, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika złożonego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz popijając odpowiednią ilością wody.

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 zastój żółci.
- ♦ Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (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 (np. kardiomiopatia przerostowa zawężająca i stenoza aortalna wysokiego stopnia).
- ♦ Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W kontrolowanych placebo badaniach obserwowano znaczne niedociśnienie tętnicze u 0,4% leczonych amlodypiną z walsartanem pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. U pacjentów z uaktywnionym układem renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem sodu, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), którzy otrzymują leki z grupy antagonistów receptora dla angiotensyny, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zaleca się wyrównanie tych niedoborów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Amlodipine + Valsartan Sandoz lub ścisłą obserwacją stanu pacjenta na początku leczenia.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i, jeśli to konieczne, podać w infuzji dożylniej 0,9% roztwór chlorku sodu. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

Podczas jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć stężenie potasu (heparyny itp.) należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej albo ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia u nich stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki

Brak dotychczas doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania amlodypiny z walsartanem u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydłużony jest okres półtrwania amlodypiny i większe są wartości AUC. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz pacjentom z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastojów żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m²) nie jest konieczne. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni walsartanem, gdyż na czynność ich układu renina-angiotensyna ma wpływ choroba podstawowa.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z nich obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz należy natychmiast przerwać i już nigdy go nie stosować.

Niewydolność serca/stan po zawale mięśnia sercowego

U osób podatnych można spodziewać się, że zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron spowoduje zmiany 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 powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do walsartanu. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2) u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg NYHA (New York Heart Association Classification) o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszymi niż w grupie placebo doniesieniami o obrzęku płuc, mimo braku istotnych różnic w częstości zaostrzenia niewydolności serca.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypiny ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub ze znaczącą stenozą aortalną niewysokiego stopnia.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny

(ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Nie badano amlodypiny z walsartanem w żadnej innej populacji pacjentów niż pacjenci z nadciśnieniem tętniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje częste dla leku złożonego

Nie przeprowadzono badań interakcji amlodypiny z walsartanem z innymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie do rozważenia

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 złożonego produktu leczniczego.

Interakcje związane z amlodypiną

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Grejpfrut lub sok grejpfrutowy

Nie zaleca się podawania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia jej biodostępności i nasilenia u niektórych pacjentów działania zmniejszającego ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Inhibitory CYP3A4

Silne lub umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogą znacząco zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowaną amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.

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

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć modyfikację dawki zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4 (szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 [np. ryfampicyna, ziele dziurawca]), jak i po jego zakończeniu.

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg spowodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z podawaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy ograniczyć do 20 mg na dobę.

Dantrolen (w infuzji)

U zwierząt podanie werapamilu i dożylnie dantrolenu powodowało prowadzące do śmierci i związane

z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanałów wapniowych (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Jednoczesne stosowanie do rozważenia

Inne

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

Interakcje związane z walsartanem

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (w tym walsartanu) opisywano odwracalne zwiększenie w surowicy stężenia litu oraz jego toksyczności. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania tych leków zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy. Podawanie również leku moczopędnego może przypuszczalnie zwiększyć dodatkowo ryzyko toksycznego działania litu spowodowanego stosowaniem produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeżeli razem z walsartanem przepisany jest produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inhibitory białek wychytujących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)

Dane z badania *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem dla transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz kanalikowego transportera MRP2 w wątrobie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwytu (tj. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera wypływu (tj. rytonawir) może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan.

Podwójna blokada układu RAA lekami z grupy ARB, inhibitorami ACE lub aliskirenem

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, ARB lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i osłabiona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Inne

W monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach

obserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania amlodypiny w czasie ciąży poza sytuacjami, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej metody leczenia i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (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 rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu amlodypiny z walsartanem w okresie karmienia piersią, nie zaleca się przyjmowania produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan Sandoz, a preferowane jest stosowanie produktów o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących wpływu amlodypiny z walsartanem na płodność.

Walsartan

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące możliwości wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądany wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, którzy stosują produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz i prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny powinni brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów

i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny z walsartanem oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane uznano za najczęściej występujące, najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie nosa i gardła, grypa, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka przy ucisku, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie skóry, osłabienie i uderzenia gorąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość		
		Amlodypina/ walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	Często	--	--
	Grypa	Często	--	--
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Częstość nieznana
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--
	Neutropenia	--	--	Częstość nieznana
	Małopłytkowość, czasami z plamicą	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Niezbyt często	--	--
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperglikemia	--	Bardzo rzadko	--
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperurykemia	Niezbyt często	--	--
	Hipokaliemia	Często	--	--
	Hiponatremia	Niezbyt często	--	--
Zaburzenia psychiczne	Depresja	--	Niezbyt często	--
	Niepokój	Rzadko	--	--
	Bezsenna/zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--
	Splątanie	--	Rzadko	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Często	--
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia smaku	--	Niezbyt często	--
	Zespół pozapiramidowy	--	Częstość nieznana	--
	Ból głowy	Często	Często	--

	Hipertonia	--	Bardzo rzadko	--
	Parestezje	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	--
	Osłabienie wzroku	Niezbyt często	Niezbyt często	--
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Rzadko	Niezbyt często	--
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często	--	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenie	Rzadko	--	--
	Tachykardia	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)	--	Bardzo rzadko	--
	Zawał mięśnia sercowego	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia naczyniowe	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	--	Często	--
	Niedociśnienie tętnicze	Rzadko	Niezbyt często	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie naczyń	--	Bardzo rzadko	Częstość 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	Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zmiany rytmu wypróżnień	--	Niezbyt często	--
	Zaparcie	Niezbyt często	--	--
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Niestrawność	--	Niezbyt często	--
	Zapalenie 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 badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko *	Częstość nieznana
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--

	Wewnątrzwątrobowy zastój żółci, żółtaczką	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk naczyńniruchowy	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry	--	--	Częstość nieznana
	Rumień	Niezbyt często	--	--
	Rumień wielopostaciowy	--	Bardzo rzadko	--
	Osutka	Rzadko	Niezbyt często	--
	Nadmierne pocenie się	Rzadko	Niezbyt często	--
	Reakcja nadwrażliwości na światło	--	Niezbyt często	--
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Plamica	--	Niezbyt często	--
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Odbarwienie skóry	--	Niezbyt często	--
	Pokrzywka i inne formy wysypki	--	Bardzo rzadko	--
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--
Obrzęk Quinckego	--	Bardzo rzadko	--	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	--	--
	Skurcze mięśni	Rzadko	Niezbyt często	--
	Ból mięśni	--	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Obrzęk kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	--	--	Częstość nieznana
	Zaburzenia oddawania moczu	--	Niezbyt często	--
	Oddawanie moczu w nocy	--	Niezbyt często	--
	Częstomocz	Rzadko	Niezbyt często	--
	Wielomocz	Rzadko	--	--
	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek	--	--	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	--	Niezbyt często	--
	Zaburzenia wzrodu	Rzadko	--	--
	Ginekomastia	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Niezbyt często	--
	Odczucie dyskomfortu, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, uderzenia gorąca	Często	--	--
	Niesercowy ból w klatce	--	Niezbyt często	--

	piersiowej			
	Obrzęk	Często	Często	--
	Obrzęki obwodowe	Często	--	--
	Ból	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk tworzący dołek przy ucisku	Często	--	--
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	--	--	Częstość nieznana
	Zwiększenie masy ciała	--	Niezbyt często	--
	Zmniejszenie masy ciała	--	Niezbyt często	--

* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Dodatkowe informacje na temat złożonego produktu leczniczego

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 z podwójnie ślepą próbą częstość obrzęków obwodowych była następująca:

% pacjentów z obrzękami obwodowymi		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	NA	NA	9,0	9,5

Średnia częstość obrzęków obwodowych (równomiernie rozłożona na wszystkie dawki) po zastosowaniu leku złożonego zawierającego amlodypinę z walsartanem wynosiła 5,1%.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane opisane wcześniej dla każdego ze składników (amlodypiny lub walsartanu) mogą być również działaniami niepożądanymi leku złożonego zawierającego amlodypinę z walsartanem, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu amlodypiny z walsartanem do obrotu.

Amlodypina

<i>Często</i>	Senność, zawroty głowy, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek
<i>Niezbyt często</i>	Bezsenność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szumy uszne, niedociśnienie tętnicze, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, wymioty, niestrawność, łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, osutka, ból mięśni, kuczki mięśni, ból, zaburzenia oddawania moczu, częstsze oddawanie moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
<i>Rzadko</i>	Splątanie
<i>Bardzo rzadko</i>	Leukocytopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, hipertonia, neuropatia obwodowa, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczka, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło.
<i>Częstość nieznana</i>	Toksyczne martwicze oddziaływanie się naskórka

* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

<i>Częstość nieznana</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie wyników badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, 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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania amlodypiny z walsartanem. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurcz odruchowy. Opisywano znaczące i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, które może prowadzić do wstrząsu zakończonym zgonem.

Postępowanie

Jeśli produkt leczniczy został przyjęty niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub do dwóch godzin po zażyciu amlodypiny znacząco zmniejsza wchłanianie tej substancji. Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny z walsartanem wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ krążenia, w tym częstego kontrolowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i utrzymywania odpowiedniej objętości płynu w układzie krążenia oraz diurezy. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne (pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego podania). Dożylnie podany glukonian wapnia może wpłynąć na odwrócenie skutków blokady kanału wapniowego.

Walsartanu i amlodypiny nie można usunąć metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, leki złożone; antagoniści angiotensyny II i leki blokujące kanały wapniowe, kod ATC: C09DB01

Produkt leczniczy Amlodipine + Valsartan Sandoz łączy dwa działające przeciwnadciśnieniowo składniki o dopełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, a walsartan do grupy antagonistów angiotensyny II. Połączenie tych substancji ma dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu, niż każdy ze składników

osobno.

Amlodypina/Walsartan

Połączenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addycyjne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym zakresie dawki terapeutycznej. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się przez 24 godziny.

Badania kontrolowane placebo

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach ponad 1400 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało raz na dobę amlodypinę z walsartanem. Do badania włączono dorosłych z lekkim do umiarkowanego niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 95 i < 110 mmHg). Z badania wykluczono pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego: z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz po przebytych w ciągu ostatniego roku zawałach mięśnia sercowego lub udarze.

Badania z aktywną kontrolą u pacjentów, którzy nie reagowali na monoterapię

Przeprowadzono wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane substancją czynną badanie z podwójnie ślełą próbą, prowadzone w grupach równoległych, w którym wykazano normalizację ciśnienia tętniczego (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów z ciśnieniem niedostatecznie kontrolowanym przez walsartan w dawce 160 mg. W porównaniu z 53% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu walsartan w dawce 160 mg, normalizację ciśnienia tętniczego uzyskano u 75% pacjentów otrzymujących amlodypinę z walsartanem w dawce 10 mg/160 mg oraz u 62% pacjentów leczonych amlodypiną z walsartanem w dawce 5 mg + 160 mg. Dodanie 10 mg i 5 mg amlodypiny powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,0/4,8 mmHg oraz 3,9/2,9 mmHg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko walsartan w dawce 160 mg.

Przeprowadzono wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane substancją czynną badanie z podwójnie ślełą próbą, prowadzone w grupach równoległych, w którym wykazano normalizację ciśnienia tętniczego (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów z ciśnieniem niedostatecznie kontrolowanym przez amlodypinę w dawce 10 mg. W porównaniu z 67% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu amlodypinę w dawce 10 mg, normalizację ciśnienia tętniczego uzyskano u 78% pacjentów leczonych amlodypiną z walsartanem w dawce 10 mg + 160 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko amlodypinę w dawce 10 mg.

Działanie amlodypiny z walsartanem oceniano również w badaniu z aktywną kontrolą u 130 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ze średnim ciśnieniem rozkurczowym mierzonym w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg i < 120 mmHg. W badaniu tym (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), produkt złożony zawierający amlodypinę z walsartanem w dawce zwiększanej od 5 mg + 160 mg do 10 mg + 160 mg spowodował obniżenie ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej o 36/29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/28 mmHg przez lizynopryl z hydrochlorotiazidem w dawce 10 mg + 12,5 mg zwiększonej do 20 mg + 12,5 mg.

W dwóch długotrwałych badaniach obserwacyjnych działanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę z walsartanem utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie złożonego produktu leczniczego nie spowodowało szybkiego zwiększenia ciśnienia krwi.

Na odpowiedź na leczenie produktem złożonym zawierającym amlodypinę z walsartanem nie mają wpływu wiek, płeć, rasa ani wskaźnik masy ciała (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²).

Nie badano działania amlodypiny z walsartanem w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem tętniczym. Walsartan badano u pacjentów po zawałach mięśnia sercowego i z niewydolnością serca. Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, dławicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

Amlodypina

Amlodypina (składnik złożonego produktu leczniczego) hamuje przezłonowe wejście jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne wskazują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni przez specjalne kanały jonowe.

Amlodypina podawana w dawkach terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Wraz z obniżeniem ciśnienia tętniczego podczas długotrwałego podawania nie następuje istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężenia amin katecholowych w osoczu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek amlodypina w dawkach terapeutycznych powodowała zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego i zwiększenie współczynnika przesączania kłębuszkowego z efektywnym nerkowym przepływem osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub wystąpienia białkomoczu.

Tak jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u leczonych amlodypiną pacjentów z prawidłową czynnością komór wykazywały zazwyczaj niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dp/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych amlodypina w zakresie dawek terapeutycznych nie wykazywała u zdrowych zwierząt i ludzi ujemnego działania inotropowego, a u ludzi nawet po podaniu razem z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których pacjentom z nadciśnieniem lub dławicą piersiową podawano amlodypinę w skojarzeniu z beta-adrenolitykami, nie obserwowano niepożądanego działania na parametry elektrokardiograficzne.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Randomizowane badanie chorobowości i śmiertelności z podwójnie ślepą próbą (ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) miało na celu porównanie nowszych terapii: amlodypiną (antagonista kanałów wapniowych) w dawce 2,5-10 mg/dobę lub lizynoprylem (inhibitor ACE) w dawce 10-40 mg/dobę, jako leczenia pierwszego rzutu, z tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę, u pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym.

W ramach badania łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 55 lat lub starszych) poddano randomizacji, a następnie obserwowano przez średnio 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (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 punkt końcowy składały się choroba niedokrwiennej serca zakończona zgonem lub niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego między leczeniem z zastosowaniem amlodypiny a terapią z użyciem chlorotalidonu: współczynnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (element złożonego sercowo-

naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% wobec 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z dowolnej przyczyny między leczeniem amlodypiną a terapią chlorotalidonem (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania przez walsartan receptora AT₁ może pobudzać niezablokowany receptor AT₂, co wydaje się równoważyć efekty pobudzenia receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT₁ i ma znacznie większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), znanej również jako kininaza II, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE oraz wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, jest mało prawdopodobne, aby leki z grupy antagonistów angiotensyny II powodowały wystąpienie kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, częstość suchego kaszlu po podaniu walsartanu była znacząco mniejsza ($p < 0,05$) niż po podaniu inhibitora ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów, u których leczenie inhibitorem ACE wywoływało w przeszłości suchy kaszel, odnotowano kaszel u 19,5% badanych otrzymujących walsartan i u 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie łączy się z ani nie blokuje innych receptorów hormonów lub kanałów jonowych, istotnych dla procesu regulacji układu krążenia.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie 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 zmniejszenie ciśnienia krwi uzyskuje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania dowolnej dawki maksymalne obniżenie ciśnienia krwi osiągnęte jest zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie wiąże się nawrotem nadciśnienia tętniczego lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania: ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaⁿ Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i ARB.

Badanie ONTARGET przeprowadzono u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 z udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D przeprowadzono z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu w odniesieniu do nerek i (lub) układu sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności, podczas gdy obserwowano zwiększone w porównaniu z monoterapią ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego. Ze względu na podobne właściwości farmakodynamiczne tych leków, powyższe wyniki mają również znaczenie dla innych inhibitorów ACE i leków z grupy ARB.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i leków z grupy ARB (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 lekiem z grupy ARB u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z obiema. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo. W grupie otrzymującej aliskiren częściej również niż w grupie placebo zgłaszano działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane będące przedmiotem zainteresowania (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i niewydolność nerek).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się liniową farmakokinetyką.

Amlodypina z walsartanem

Po doustnym podaniu amlodypiny z walsartanem maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągnięte jest po, odpowiednio, 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania amlodypiny z walsartanem odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanych w osobnych tabletkach.

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samej amlodypiny w dawkach terapeutycznych maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 6-12 godzinach. Obliczono, że bezwzględna biodostępność wynosi od 64% do 80%. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z zastosowaniem amlodypiny wykazały, że około 97,5% substancji czynnej we krwi związane jest 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 osiąga stan stacjonarny po stałym podawaniu przez 7-8 dni. W moczu wydalane jest 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję na walsartan (mierzoną jako AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne u osób po posiłku i u pacjentów na czczo. Ze zmniejszeniem wartości AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać zarówno z pokarmem, jak i bez.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Walsartan nie podlega znacznemu metabolizmowi, gdyż w postaci metabolitów stwierdza się tylko

około 20% dawki. W osoczu zidentyfikowano małe stężenia hydroksy metabolitu (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Eliminacja

Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ godziny i $t_{1/2\beta}$ około 9 godzin). Walsartan wydalany jest przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie 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 u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starszych)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych i u starszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększanie się pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnia wartość ogólnoustrojowego AUC dla walsartanu jest większa o 70% u osób w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego podczas zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami wobec substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie odnotowano korelacji między 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 wartości AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest średnio dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amlodypina z walsartanem

Niżej przedstawiono obserwowane w badaniach na zwierzętach działania niepożądane o potencjalnym znaczeniu klinicznym.

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka przy ekspozycji około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina) razy większej od dawki klinicznej, która wynosi 160 mg dla walsartanu i 10 mg dla amlodypiny. Przy większej ekspozycji stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie otrzymującej sam walsartanu (ekspozycja 8,5-11-krotnie większa niż po podaniu dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

Zwiększenie częstości i nasilenia bazofilii/szkliwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, a także śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony śluzowej tętniczek stwierdzano przy ekspozycji 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina) razy większej niż dawki kliniczne walsartanu 160 mg i amlodypiny 10 mg. Podobne zmiany odnotowano po podaniu samego walsartanu (ekspozycja 8,5-11-krotnie większa niż po podaniu dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów odnotowano zwiększoną częstość rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nieskostniałych paliczków kończyn przednich przy ekspozycji około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina) razy większej od dawki klinicznej walsartanu 160 mg i amlodypiny 10 mg. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie otrzymującej sam walsartan (ekspozycja 12-krotnie większa od dawki klinicznej walsartanu 160 mg). W tym badaniu stwierdzono tylko niewielkie objawy toksyczności u matek (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Wartość NOEL dla zaburzeń rozwojowych wynosiła 3- (walsartan) i 4- (amlodypina)-krotność dawki stosowanej klinicznie (na podstawie AUC).

Nie dowiedziono działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego pojedynczych składników.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu na reprodukcję u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach w przybliżeniu 50-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem) amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (8 razy* większej w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano przez 30 dni amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.), stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata w takiej ilości, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./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 produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Walsartan

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególniegro zagrożenia dla człowieka.

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 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 wartości parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznika we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii 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 przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małąp marmozet przy stosowaniu porównywalnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, zwłaszcza 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 były spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długotrwałe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u marmozet. W przypadku stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma znaczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Tabletki 5 mg + 80 mg oraz 5 mg + 160 mg

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol 4000
Talk

Tabletki 10 mg + 160 mg

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 4000
Talk

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.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC, w tekturowym pudełku.

Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 lub 280 tabletek powlekanych.

Blister jednodawkowy z folii PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych
Wielkości opakowań: 56, 98 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 80 mg	Pozwolenie nr 23420
Amlodipine + Valsartan Sandoz, 5 mg + 160 mg	Pozwolenie nr 23421
Amlodipine + Valsartan Sandoz, 10 mg + 160 mg	Pozwolenie nr 23422

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.09.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.07.2018