

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avasart Plus, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Avasart Plus, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane
Avasart Plus, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Avasart Plus, 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

Avasart Plus, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki powlekane z oznaczeniem "T" po jednej stronie i "LD" po drugiej stronie, o średnicy 8 mm.

Avasart Plus, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane

Owalne, obustronnie wypukłe, żółte tabletki powlekane z oznaczeniem "2" po jednej stronie i "LD" po drugiej stronie, o wymiarach 13,5 mm x 7 mm.

Avasart Plus, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

Owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane z oznaczeniem "3" po jednej stronie i "LD" po drugiej stronie, o wymiarach 13,5 mm x 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.
Produkt leczniczy Avasart Plus jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego Avasart Plus jest 1 tabletki na dobę.

Produkt leczniczy Avasart Plus o mocy 5 mg + 80 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 80 mg.

Produkt leczniczy Avasart Plus o mocy 5 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 160 mg.

Produkt leczniczy Avasart Plus o mocy 10 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 10 mg lub walsartanem w dawce 160 mg albo podczas stosowania produktu Avasart Plus o mocy 5 mg + 160 mg.

Produkt leczniczy Avasart Plus można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wskazane jest kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Avasart Plus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub obturacyjnymi zaburzeniami dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi 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 Avasart Plus, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika złożonego produktu leczniczego.

Osoby w podeszłym wieku (w 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 Avasart Plus, 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 Avasart Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Avasart Plus 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 zwężenie zastawki aorty dużego 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 AIIRA i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo obserwowano znaczne niedociśnienie tętnicze u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych produktem złożonym zawierającym amlodypinę i walsartan. U pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna (takich jak pacjenci odwodnieni i (lub) z niedoborem sodu, otrzymujący duże dawki leków moczopędnych), którzy otrzymują AIIRA, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zaleca się wyrównanie tych niedoborów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Avasart Plus lub ścisły nadzór medyczny na początku leczenia.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Avasart Plus wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i, jeśli jest to konieczne, podać fizjologiczny roztwór soli we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

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

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt leczniczy Avasart Plus 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 stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone. Nie

ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt leczniczy Avasart Plus pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami drożności dróg żółciowych.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, 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 tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Avasart Plus i nigdy nie stosować go ponownie.

Niewydolność serca/ stan po zawale mięśnia sercowego

Na skutek 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 receptora angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Podobne skutki obserwowano w odniesieniu do walsartanu. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, w grupie otrzymującej amlodypinę częściej obserwowano obrzęk płuc, chociaż nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu do grupy placebo.

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

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub zastawki aorty (poza zwężeniem dużego stopnia, co stanowi przeciwwskazanie).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II 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 antagonistów receptora angiotensyny II.

Nie badano stosowania produktu złożonego (amlodypina + walsartan) w żadnej innej grupie 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 złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan z innymi produktami leczniczymi.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze o właściwościach hipotensyjnych (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 należy podawać amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia jej biodostępności u niektórych pacjentów, skutkującego nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, w tym znaczne, narażenia na 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)

Jednoczesne podanie induktorów CYP3A4 może powodować różne stężenie amlodypiny w osoczu. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważać regulację dawki zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu, szczególnie w przypadku silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, hypericum perforatum).

Symwastatyna

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu do monoterapii symwastatyną. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy zmniejszyć do 20 mg na dobę.

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci i związane z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu 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

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (w tym walsartanu) opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksyczności. Dlatego podczas takiego leczenia skojarzonego zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy. Jeśli podawany jest również lek moczopędny, ryzyko toksycznego działania litu może być dodatkowo zwiększone podczas stosowania produktu leczniczego Avasart Plus.

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

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

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) i niewybiórcze 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 transporterów wychwytu (ryfampicyna, cyklosporyna) lub transporterów wyrzutu (rytonawir)

Dane z badania *in vitro* z zastosowaniem tkanek ludzkiej wątroby wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwytu OATP1B1 oraz wątrobowego transportera wyrzutu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwytu (ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera wyrzutu (rytonawir) może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na walsartan.

Podwójna blokada układu RAA podczas stosowania AIIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, AIIIRA lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność 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). Amlodypinę można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli nie ma innego, bezpieczniejszego leczenia i jeśli choroba podstawowa 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. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na 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 noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka kobiet karmiących. Część dawki matczynej otrzymanej przez niemowlęta została oszacowana z przedziałem międzykwartylowym w wysokości 3-7%, maksymalnie 15%. Wpływ amlodypiny na niemowlęta jest nieznan.

Nie zaleca się przyjmowania produktu leczniczego Avasart Plus podczas karmienia piersią, ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu złożonego w tym okresie. Zaleca się stosowanie produktów o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących wpływu produktu złożonego 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 na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia 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 Avasart Plus 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, ból głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane występowały najczęściej, były najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie nosowej części gardła, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem 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 układowo-narządowa	Działanie niepożądane	Częstość		
		Amlodypina+walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosowej części gardła	Często	--	--
	Objawy grypopodobne	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	--	--
	Bezsennaść/zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--
	Splątanie	--	Rzadko	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często	--
	Zawroty głowy związane ze zmianą	Niezbyt często	--	--

	pozycji ciała			
	Zaburzenia smaku	--	Niezbyt często	--
	Zespół pozapiramidowy	--	Częstość nieznana	--
	Ból głowy	Często	Często	--
	Zwiększenie napięcia	--	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	Szumy uszne	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, 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
	Zmiana rytmu wypróżnień	--	Niezbyt często	--
	Zaparcie	Niezbyt często		--
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Suchość błony	Niezbyt często	Niezbyt często	--

	śluzowej jamy ustnej			
	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	Zaburzenia 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 naczynioruchowy	--	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
	Przebarwienia skóry	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Pokrzywka i inne postacie wysypki	--	Bardzo rzadko	--
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--
	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka		Częstość nieznana	
	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	--	--
	Kurcze mięśni	Rzadko	Niezbyt często	--
	Ból mięśni	--	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Obrzęk okolicy kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	--	--	Częstość nieznana
	Zaburzenia oddawania	--	Niezbyt często	--

	moczu			
	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	Osłabienie	Często	Niezbyt często	--
	Odczucie dyskomfortu, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, uderzenia gorąca	Często	--	--
	Ból w klatce piersiowej o podłożu innym niż sercowe	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk	Często	Często	--
	Obrzęki obwodowe	Często	--	--
	Ból		Niezbyt często	--
	Obrzęk tworzący dołek pod wpływem 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 tylko amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą 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	NA	NA	9,0	9,5

ang. skrót NA – nie dotyczy

Średnia częstość występowania obrzęków obwodowych (uśredniona dla wszystkich dawek) po zastosowaniu leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan 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 i walsartan, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Amlodypina

<i>Często</i>	Senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy 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, przebarwienia skóry, nadmierne pocenie się, świąd, osutka, ból mięśni, kurcze mięśni, ból, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie częstości oddawanie moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała
<i>Rzadko</i>	Splątanie
<i>Bardzo rzadko</i>	Leukopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, hipertonia, neuropatia obwodowa, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło

* W większości przypadków odpowiadające cholestazie
Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

<i>Częstość nieznaną</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, fax: +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 produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie tętnicze

z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i, ewentualnie, tachykardię odruchową. Opisywano znaczące i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie, które może prowadzić do wstrząsu zakończonego zgonem.

Leczenie

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 produktu leczniczego Avasart Plus wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej 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 podania). Dożylnie podanie glukonianu wapnia może pomóc w odwróceniu działania blokującego kanały wapniowe.

Walsartanu i amlodypiny nie można usunąć metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia, kod ATC: C09DB01

Produkt leczniczy Avasart Plus zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze 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

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo ponad 1400 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało raz na dobę produkt złożony zawierający amlodypinę i walsartan. Do badania włączono pacjentów dorosłych z łagodnym do umiarkowanego, niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 95 i < 110 mmHg). Z badania wyłączono pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym: z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz po przebytych w ciągu ostatniego roku zawale mięśnia sercowego lub udarze.

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

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w grupach równoległych, kontrolowanym substancją czynną wykazano normalizację ciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej mierzone podczas najmniejszego stężenia leku < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów z ciśnieniem niedostatecznie kontrolowanym przez walsartan w dawce 160 mg u 75% pacjentów otrzymujących amlodypinę+walsartanem w dawce 10 mg+160 mg oraz u 62% pacjentów leczonych amlodypiną+walsartanem w dawce 5 mg+160 mg, w porównaniu z 53% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu walsartan w dawce 160 mg. Dodanie amlodypiny w dawce 10 mg i 5 mg spowodowało 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.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w grupach równoległych, kontrolowanym substancją czynną wykazano normalizację ciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej mierzone podczas najmniejszego stężenia leku <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów z ciśnieniem niedostatecznie kontrolowanym przez amlodypinę w dawce 10 mg u 78% pacjentów leczonych amlodypiną+walsartanem w dawce 10 mg+160 mg, w porównaniu z 67% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu amlodypinę w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko amlodypinę w dawce 10 mg.

Działanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan oceniano również w badaniu z aktywną kontrolą, z udziałem 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 i walsartan 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 hydrochlorotiazylem w dawce 10 mg + 12,5 mg zwiększonej do 20 mg + 12,5 mg.

W dwóch długoterminowych badaniach obserwacyjnych działanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie złożonego produktu leczniczego nie spowodowało gwałtownego zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Na reakcję na leczenie produktem złożonym zawierającym amlodypinę i walsartan nie mają wpływu wiek, płeć, rasa ani współczynnik masy ciała (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²).

Nie badano działania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem tętniczym. Walsartan badano u pacjentów po zawale 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 przezbłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim rozkurczaniu mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego. 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 odpowiadają działaniu zarówno u pacjentów młodych, jak i w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek amlodypina w dawkach terapeutycznych powoduje zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego oraz zwiększenie współczynnika przesączania kłębuszkowego i efektywnego przepływu osocza przez nerki, bez zmiany frakcji przesączania lub wystąpienia białkomoczu.

Tak 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 wykazały 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 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 wpływu na parametry elektrokardiograficzne.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie o nazwie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), dotyczące chorobowości i śmiertelności, aby porównać nowsze metody leczenia: amlodypiną (antagonista wapnia) w dawce 2,5-10 mg na dobę lub lizynoprylem (inhibitor ACE) w dawce 10-40 mg na dobę, jako leczenie pierwszego rzutu, z tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg na dobę, u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym.

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

Na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy składały się choroba wieńcowa zakończona zgonem lub niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego między leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: 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 ze wszystkich przyczyn między leczeniem amlodypiną a leczeniem 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 podtyp receptora AT_1 , odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania przez walsartan receptora AT_1 może pobudzać niezablokowany receptor AT_2 , co wydaje się równoważyć efekty pobudzenia receptora AT_1 . Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma znacznie większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2 .

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), nazywanej również kininazą 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 ($p<0,05$) mniejsza niż po podaniu inhibitora ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorem ACE w wywiadzie 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 w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po doustnym podaniu pojedynczej dawki 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 osiągnięte jest zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie powoduje gwałtownego zwiększenia ciśnienia tętniczego (działania z „odbicia”) ani innych niepożądanych skutków klinicznych.

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

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan 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 antagonistą receptora angiotensyny II.

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

Badania te nie wykazały 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 antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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 antagonistą receptora angiotensyny II 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 niż w grupie 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 liniową farmakokinetyką.

Amlodypina + walsartan

Po doustnym podaniu produktu złożonego, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągnięte jest po, odpowiednio, 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i stopień wchłaniania produktu złożonego odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych 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% leku 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. Stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej jest osiągnięte w przypadku stałego podawania po 7-8 dniach. 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan 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 hydroksymetabolitu (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 (w wieku 65 lat lub starsze)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu

połtrwania 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 należy zachować 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 osocznego, nie odnotowano korelacji między czynnością nerek a całkowitym narażeniem na walsartan.

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 narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan jest dwukrotnie większe 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+walsartan

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

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w przypadku narażenia około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina) razy większego od dawki klinicznej 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 otrzymującej sam walsartanu (narażenie 8,5-11-krotnie większe niż po podaniu dawki klinicznej 160 mg walsartanu).

W przypadku narażenia 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina) razy większego niż dawki klinicznej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny obserwowano zwiększenie częstości i nasilenia bazofilii/szklwienia i rozszerzenia kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, a także śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony środkowej tętniczek. Podobne zmiany odnotowano po podaniu samego walsartanu (narażenie 8,5-11-krotnie większe niż po podaniu dawki klinicznej 160 mg walsartanu).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonym na szczurach odnotowano zwiększoną częstość rozszerzenia moczowodów, zaburzeń dotyczących segmentów mostka i zaburzeń kostnienia paliczków kończyn przednich w przypadku narażenia około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina) razy większego od dawki klinicznej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. Rozszerzenie moczowodów obserwowano również w grupie otrzymującej sam walsartan (narażenie 12-krotnie większe od dawki klinicznej 160 mg walsartanu). W tym badaniu stwierdzono tylko niewielkie objawy toksyczności u matek (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Wartość NOEL (stężenie niewywołujące dających się zaobserwować działań niepożądanych) dla zaburzeń rozwojowych wynosiło 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 przeprowadzone na szczurach i myszach 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 lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

Walsartan

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, szkodliwego wpływu na rozrodczość i rozwój nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów, dawki toksyczne dla matki (600 mg/kg mc./dobę), podawane w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji powodowały zmniejszenie przeżywalności, zmniejszenie 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 na 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 (liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego 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 przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małąp marmozet stosowanie porównywalnych dawek powodowało podobne, ale cięższe zmiany, zwłaszcza w nerkach, które rozwinęły się w nefropatię, w tym ze zwiększeniem stężenia azotu mocznikowego 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 nie wydaje się, aby przerost komórek aparatu przykłębuszkowego był istotny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K-29/32)

Kroskarmeloza sodowa

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Tabletki 5 mg + 80 mg i 5 mg + 160 mg zawierają:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 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

Polfarmex S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Avasart Plus, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 24212

Avasart Plus, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 24213

Avasart Plus, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane Pozwolenie nr 24214

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.08.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2018-06-21