

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sarpin, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 160 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Sarpin, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

Jasnożółta, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana o ściętych krawędziach, z wytłoczonym „J” po jednej stronie i „38” po drugiej stronie. Wymiary tabletki 17,6 mm x 8,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Sarpin jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiną lub walsartanem stosowanych w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Sarpin to jedna tabletki na dobę.

Produkt leczniczy Sarpin może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny lub walsartanu stosowanych w monoterapii.

Produkt leczniczy Sarpin może być przyjmowany z jedzeniem lub bez.

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

Dla wygody, pacjenci przyjmujący walsartan i amlodypinę w postaci oddzielnych tabletek lub kapsułek mogą otrzymywać produkt złożony, zawierający walsartan i amlodypinę, w takich samych dawkach jak w oddzielnych tabletkach.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zawierającego amlodypinę z walsartanem u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby produkt Sarpin przyjmować z pewną 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 cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sarpin z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem odpływu z lewej komory, stenoza aortalna dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Ciąża

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

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo, u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych za pomocą amlodypiny z walsartanem obserwowano znaczne niedociśnienie. U pacjentów

z uaktywnionym układem renina-angiotensyna (tj. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących leki blokujące receptory dla angiotensyny, może wystąpić niedociśnienie objawowe. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem lub ścisłą obserwacją pacjenta na początku leczenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie związane z leczeniem produktem zawierającym amlodypinę z walsartanem, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

Przy jednoczesnym stosowaniu preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.), należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Amlodypinę z walsartanem należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, ponieważ u takich pacjentów może się zwiększyć stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania amlodypiny z walsartanem u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC są większe; jak dotąd nie opracowano zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować szczególną ostrożność, podając produkt zawierający amlodypinę z walsartanem pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m²). W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Obrzęk naczynioruchowy

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

Niewydolność serca i (lub) stan po zawale mięśnia sercowego

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można oczekiwać u pacjentów podatnych zmian czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE

i antagonistami receptorów angiotensyny, było związane z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Podobne wyniki zgłaszano odnośnie walsartanu. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z amlodypiną, podawaną pacjentom z niewydolnością serca stopnia III i IV według klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association Classification*) o etiologii innej niż niedokrwienne, stosowanie amlodypiny było związane ze zwiększoną liczbą doniesień o obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania nasilenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmierci.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą mitralną lub znaczącą stenozą aortalną, która nie jest dużego stopnia.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinna być ona prowadzona 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 leków z grupy ARB.

Skojarzenie amlodypiny z walsartanem nie było badane w żadnej innej grupie pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Często występujące interakcje dla produktu leczniczego złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktów zawierających amlodypinę z walsartanem i innymi produktami leczniczymi.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Powszechnie stosowane przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze (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 działanie hipotensyjne produktu leczniczego złożonego.

Interakcje związane z amlodypiną

Równoczesne stosowanie nie jest zalecane

Grejpfrut lub sok grejpfrutowy

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Inhibitory CYP3A4

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

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

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność, stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Symwastatyna

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

Dantrolen (wlew)

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

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne

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

Interakcje związane z walsartanem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Lit

Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanu. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania leków zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy. W przypadku przyjmowania także leków moczopędnych, stosowanie produktów zawierających amlodypinę z walsartanem może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu.

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

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g na dobę) i nieselektywne NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Co więcej, równoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inhibitory białek wychwytyjących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)
Wyniki badania *in vitro* na komórkach wątroby ludzkiej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwyty OATP1B1 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwyty (ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wypływu (rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm.

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

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

Inne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amlodypina

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

Walsartan

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych, dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

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

W przypadku narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących stosowania produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem podczas karmienia piersią, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Podczas karmienia piersią w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych leków posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących wpływu na płodność podczas stosowania produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem.

Walsartan

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

Amlodypina

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny z walsartanem oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5175 pacjentów, z których 2613 otrzymano walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane uznano za najczęściej występujące lub najbardziej istotne czy też najcięższe: zapalenie nosogardła, grypa, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk ciastowaty, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, uderzenia gorąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		amlodypina z walsartanem	amlodypina	walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie nosogardzieli	Często	--	--
	Grypa	Często	--	--

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Częstość nieznana
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--
	Neutropenia	--	--	Częstość nieznana
	Małopłytkowość, występująca niekiedy 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	--	--
	Bezsenność/zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zaburzenia nastroju	--	Niezbyt często	--
	Dezorientacja	--	Rzadko	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzona koordynacja	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Często	--
	Zawroty głowy podczas wstawania	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia smaku	--	Niezbyt często	--
	Zespół pozapiramidowy	--	Częstość nieznana	--
	Ból głowy	Często	Często	--
	Wzmoczone napięcie	--	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	Zaburzenie widzenia	Rzadko	Niezbyt często	--
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	--
Zaburzenia ucha	Szumy uszne	Rzadko	Niezbyt	--

i błędniaka			często	
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	--	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenie	Rzadko	--	--
	Tachykardia	Niezbyt często	--	--
	Arytmie (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)	--	Bardzo rzadko	--
	Zawał mięśnia sercowego	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy	--	Często	--
	Niedociśnienie	Rzadko	Niezbyt często	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie naczyń	--	Bardzo rzadko	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	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zmiana rytmu wypróżnień	--	Niezbyt często	--
	Zaparcie	Niezbyt często	--	--
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Niestrawność	--	Niezbyt często	--
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	--	Bardzo rzadko	--
	Przerost dziąseł	--	Bardzo rzadko	--
	Nudności	Niezbyt często	Często	--
	Zapalenie trzustki	--	Bardzo rzadko	--
	Wymioty	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko*	Częstość nieznana
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--

	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczką	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenie 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	--
	Wykwit	Rzadko	Niezbyt często	--
	Nadmierne pocenie	Rzadko	Niezbyt często	--
	Reakcje nadwrażliwości na światło	--	Niezbyt często	--
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Plamica	--	Niezbyt często	--
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Przebarwienie skóry	--	Niezbyt często	--
	Pokrzywka i inne postaci wysypki	--	Bardzo rzadko	--
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--
	Obrzęk Quinck'ego	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	--	--
	Skurcz mięśni	Rzadko	Niezbyt często	--
	Ból mięśni	--	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Obrzęk kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--
Zaburzenie 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	--	--
	Zaburzenia czynności nerek i niewydolność nerek	--	--	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	--	Niezbyt często	--
	Zaburzenia erekcji	Rzadko	--	--
	Ginekomastia	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Niezbyt często	--
	Dyskomfort, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagłe zaczerwienienie twarzy, napady zaczerwienienia twarzy	Często	--	--
	Ból klatki piersiowej niezwiązany z sercem	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk	Często	Często	--
	Obrzęk obwodowy	Często	--	--
	Ból	--	Niezbyt często	--
	Obrzęki ciastowate	Często	--	--
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu	--	--	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 produkt leczniczy złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących samą amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania obrzęków obwodowych 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

Średnia częstość występowania obrzęków obwodowych po równomiernym rozłożeniu na wszystkie dawki wynosiła 5,1% dla leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

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

Amlodypina

<i>Często</i>	Senność, zawroty głowy, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek.
<i>Niezbyt często</i>	Bezsenność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szумы uszne, niedociśnienie, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, wymioty, niestrawność, łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożone pocenie, świąd, wykwit skórny, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból, zaburzenia mikcji, zwiększona częstość oddawania moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.
<i>Rzadko</i>	Dezorientacja.
<i>Barczo rzadko</i>	Leukocytopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, neuropatia obwodowa, zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost 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 krwi, zwiększenie parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, zapalenie naczyń, nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza.
--------------------------	--

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń w przedawkowaniu produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy.

Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i ewentualnie częstoskurczem odruchowym. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu, zakończonego zgonem.

Leczenie

Jeśli zażycie nastąpiło niedawno, można spowodować wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub do 2 godzin po przyjęciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji. Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny z walsartanem wymaga aktywnego leczenia podtrzymującego czynność układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz utrzymywania odpowiedniej objętości krwi krążącej i oddawanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Glukonian wapnia podany dożylnie może być korzystny dla odwrócenia skutków działania blokady kanału wapniowego.

Zarówno walsartan jak i amlodypina nie są usuwane poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Produkt leczniczy Sarpin łączy dwa składniki przeciwnadciśnieniowe o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi, u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, a walsartan do grupy leków będących antagonistami receptora angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno.

Produkt leczniczy Sarpin

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

Badania kontrolowane placebo

Ponad 1400 pacjentów z nadciśnieniem otrzymywało produkt leczniczy zawierający amlodypinę z walsartanem, jeden raz na dobę, w dwóch badaniach kontrolowanych placebo. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego, niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej <95 i <110 mmHg). Pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz dodatnim wywiadem w kierunku zawału serca lub udaru w ciągu ostatniego roku – zostali wykluczeni z badania.

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

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu, kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą walsartanu w dawce 160 mg, u 75% pacjentów leczonych amlodypiną z walsartanem w dawce 10 mg+160 mg i 62% pacjentów leczonych amlodypiną z walsartanem w dawce 5 mg+160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów pozostających na leczeniu samym walsartanem w dawce 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 pozostającymi tylko na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg, u 78% pacjentów leczonych amlodypiną z walsartanem w dawce 10 mg+160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów pozostających na leczeniu amlodypiną w dawce 10 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 pozostającymi tylko na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg.

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

W dwóch długoterminowych badaniach, działanie produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem nie wiązało się z szybkim wzrostem ciśnienia krwi.

Wiek, płeć, rasa lub wskaźnik masy ciała (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) nie mają wpływu na reakcję na leczenie produktem zawierającym amlodypinę z walsartanem

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

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu zawierającego amlodypinę z walsartanem hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi.

Dane doświadczalne sugerują, 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 poprzez specjalne kanały jonowe.

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

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika

sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

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

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania chorobowości i śmiertelności, prowadzonego pod nazwą ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonisty kanału wapniowego) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego wyboru z podawaniem tiazydowego leku moczopędnego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg na dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby 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 punkt końcowy składały się choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem lub zawału serca niezakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią z użyciem chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Walsartan

Walsartan jest doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT1. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT1 za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT2, co, jak się wydaje, równoważy efekty pobudzenia receptora AT1. Walsartan nie wykazuje żadnej aktywności agonistycznej względem receptora AT1 i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2.

Walsartan nie hamuje 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 i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, by leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie ($p < 0,05$) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie podczas leczenia inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny miało kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie łączy się ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych dla procesu regulacji układu krążenia.

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

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

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z lekami z grupy ARB.

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz leków z grupy ARB.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz 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 leku z grupy ARB 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 z przyczyn sercowo-naczyniowych i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Produkt złożony amlodypina z walsartanem

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

Amlodypina

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

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

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

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

Walsartan

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągnęte są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony jako pole pod krzywą, 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 w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów

z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt złożony amlodypina z walsartanem

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

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

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

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

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

Amlodypina

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Zaburzenia płodności

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

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na 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 mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono wpływu leku 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, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów dawki toksyczne u matki (600 mg/kg mc. na dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielenie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc. na 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 nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie azotu mocznika we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc. na dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małąp marmozet przy stosowaniu porównywalnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie azotu mocznika i kreatyniny we krwi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna (Grade- 101)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa, Typ A
Powidon (K-30)
Skrobia żelowana, kukurydziana,
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 2910
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Sarpin, tabletki powlekane jest dostępny w blistrach z folii Poliamid/Aluminium/PVC-Aluminium oraz butelkach HDPE z polipropylenowym zamknięciem zawierającym żel silikonowy jako środek pochłaniający wilgoć .

Wielkości opakowań:

Blistry: 14, 28, 30, 56, 90 i 98 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE: 100, 250 i 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitama S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO