

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Wamlox 5 mg/320 mg filmom obalené tablety
Wamlox 10 mg/320 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Wamlox 5 mg/320 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 320 mg valsartanu.

Wamlox 10 mg/320 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 320 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Wamlox 5 mg/320 mg filmom obalené tablety

Hnedé bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly (rozmer tablety: 16 mm x 8,5 mm, hrúbka: 5,5 mm – 7,5 mm).

Wamlox 10 mg/320 mg filmom obalené tablety

Hnedastožlté bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s možnými tmavými škvrkami (rozmer tablety: 16 mm x 8,5 mm, hrúbka: 5,8 mm – 7,8 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Wamlox je indikovaný ako substitučná liečba dospelým pacientom s esenciálnou hypertenziou, ktorých krvný tlak je dostatočne kontrolovaný valsartanom a amlodipínom v rovnakých dávkach, ale v samostatných tabletách.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Wamloxu je jedna tableta denne.

Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu. Odporúča sa individuálna titrácia dávok jednotlivých zložiek lieku (t.j. amlodipínu a valsartanu) predtým, ako sa prejde na fixnú kombináciu dávok.

Pre pohodlnejšie užívanie pacienti, ktorí dostávajú valsartan a amlodipín v samostatných tabletách, môžu prejsť na Wamlox, ktorý obsahuje tie isté liečivá v rovnakých dávkach.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu > 10 ml/min nie je potrebná úprava dávkovania.

Amlodipín nie je dialyzovateľný (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Wamlox je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Vzhľadom na vyššie sily valsartanu sa Wamlox neodporúča pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy. Dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

U starších ľudí sa odporúča zvyčajný režim dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Wamloxi u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Wamlox sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúča sa užívať Wamlox s vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Súbežné užívanie Wamloxi s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR (rýchlosť glomerulárnej filtrácie) < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby AIIRA považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu telesných tekutín

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo objemu telesných tekutín, ako sú pacienti užívajúcí vysoké dávky diuretík, sa môže v zriedkavých prípadoch po začatí liečby valsartanom vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu telesných tekutín sa má upraviť pred začiatkom liečby valsartanom, napríklad znížením dávky diuretík.

Hyperkaliémia

Pri súbežnom užívaní doplnkov draslíka, diuretík šetriacich draslík, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka (heparín, atď.), je potrebná opatrnosť a časté monitorovanie hladín draslíka.

Stenóza renálnej artérie

Kombinácia amlodipínu/valsartanu sa má používať s opatrnosťou pri liečbe hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože sa u týchto pacientov môžu zvýšiť koncentrácie močoviny v krvi a kreatinínu v sére. Preto sa u pacientov liečených amlodipínom/valsartanom odporúča monitorovanie renálnych funkcií.

Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím kombinácie amlodipín/valsartan u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Porucha funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľčou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Vzhľadom na vyššie sily valsartanu sa Wamlox neodporúča pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy (pozri časti 4.2 a 5.2). Wamlox je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s bezpečným použitím valsartanu u pacientov s klírensom kreatinínu < 10 ml/min a dialyzovanými pacientmi, preto sa má u týchto pacientov používať valsartan s opatrnosťou. Nie je potrebná úprava dávkovania u dospelých pacientov s klírensom kreatinínu > 10 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

Amlodipín sa môže používať u pacientov s poruchou funkcie obličiek v normálnych dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný (pozri časti 4.2 a 5.2).

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistami receptorov angiotenzínu II, valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín je ovplyvnený primárnym ochorením.

Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liekov, vrátane inhibítorov ACE. Amlodipín/valsartan sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane valsartanu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba valsartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Zlyhávanie srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov so závažným zlyhávaním srdca, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spája s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek

a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhávania srdca.

Blokátory vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo signifikantnou aortálnou stenózou, ktorá nie je vysokého stupňa.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a antagonisty receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Wamlox sa neskúmal v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie s amlodipínom/valsartanom a inými liekmi.

Pri súbežnom užívaní je potrebné zvážiť

Iné antihypertenzíva

Bežne používané antihypertenzíva (napr. alfablokátory, diuretiká) a iné lieky, ktoré môžu vyvolať hypotenzné nežiaduce účinky (napr. tricyklické antidepresíva, alfablokátory na liečbu benígnej hyperplázie prostaty), môžu zvyšovať antihypertenzný účinok kombinácie.

Interakcie súvisiace s amlodipínom

Súbežné užívanie sa neodporúča

Grapefruit alebo grapefruitová šťava

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky znižujúce krvný tlak.

Opatrnosť potrebná pri súbežnom užívaní

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamilom alebo diltiazemom) môže spôsobiť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších ľudí. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má pri súbežnom podávaní najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť regulácia dávok počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Simvastatín

Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k zvýšeniu expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov ako je amlodipín.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, je potrebné pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom monitorovať hladiny takrolimu v krvi a v prípade potreby upraviť dávky takrolimu.

Mechanistický cieľ inhibítorov rapamycínu (mTOR)

Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A. Pri súbežnom užívaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.

Pri súbežnom užívaní je potrebné zvážiť

Iné

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Interakcie súvisiace s valsartanom

Súbežné užívanie sa neodporúča

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, vrátane valsartanu, sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére. Ak sa užíva aj diuretikum, ďalšie použitie amlodipínu/valsartanu môže pravdepodobne zvýšiť riziko toxicity lítia.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné liečivá, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka

Ak sa má v kombinácii s valsartanom predpísať liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

Opatrnosť potrebná pri súbežnom užívaní

Nesteroidové antiflogistiká (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, acetylsalicylovej kyseliny (> 3 g/deň) a neselektívnych NSAID

Ak sa antagonizujú receptory angiotenzínu II podávajú súbežne s NSAID, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Okrem toho súbežné užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a NSAIDs môže mať za následok vyššie riziko zhoršenia funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)

Výsledky štúdie *in vitro* s tkanivom ľudskej pečene naznačujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B/OATP1B3 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu. Pri začínaní alebo ukončovaní súbežnej liečby týmito liekmi je potrebná opatrnosť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) pôsobením AIIRA, inhibítorov ACE alebo aliskirénu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Iné

Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledovnými liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. V štúdiách na zvieratách bola pozorovaná pri vysokých dávkach reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, a ak ochorenie samotné predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Valsartan

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Aj keď nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s podávaním antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa pokračovanie liečby AIIRA nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zhoršenie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča, sa odhaduje s interkvartilovým rozsahom 3 – 7 %, maximálne 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Nie sú k dispozícii informácie týkajúce sa použitia valsartanu počas dojčenia, preto sa neodporúča Wamlox a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o vplyve na fertilitu s kombináciou amlodipín/valsartan.

Valsartan

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkanov pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia ako maximálna odporúčaná dávka u ľudí v prepočte na mg/m² (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti užívajúci amlodipín/valsartan, ktorí vedú vozidlá alebo používajú stroje, majú brať do úvahy, že sa môže zriedkavo vyskytnúť závrat, bolesť hlavy, únava alebo nevoľnosť, čo môže zhoršiť schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kombinácie amlodipín/valsartan bola vyhodnotená v piatich kontrolovaných klinických skúšaníach s 5 175 pacientmi, z ktorých 2 613 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom. Nasledovné nežiaduce reakcie boli identifikované ako najčastejšie sa vyskytujúce alebo najvýraznejšie alebo najzávažnejšie: nazofaryngitída, chrípka, precitlivenosť, bolesť hlavy, synkopa, ortostatická hypotenzia, edém, jamkovitý edém, edém tváre, periférny edém, únava, začervenanie, asténia a návaly horúčavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		amlodipín/valsartan	amlodipín	valsartan
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída	časté	-	-
	chrípka	časté	-	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	znížený hemoglobín a hematokrit	-	-	neznáme
	leukopénia	-	veľmi zriedkavé	-
	neutropénia	-	-	neznáme
	trombocytopénia, niekedy	-	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť	zriedkavé	veľmi zriedkavé	neznáme
	anorexia	menej časté	-	-

Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkalcémia	menej časté	-	-
	hyperglykémia	-	veľmi zriedkavé	-
	hyperlipidémia	menej časté	-	-
	hyperurikémia	menej časté	-	-
	hypokaliémia	časté	-	-
	hyponatriémia	menej časté	-	-
Psychické poruchy	depresia	-	menej časté	-
	úzkosť	zriedkavé	menej časté	-
	nespavosť/poruchy spánku	-	menej časté	-
	kolísanie nálady	-	menej časté	-
	zmätenosť	-	zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	abnormálna koordinácia	menej časté	-	-
	závrat	menej časté	časté	-
	posturálny závrat	menej časté	-	-
	dysgeúzia	-	menej časté	-
	extrapyramídový syndróm	-	neznáme	-
	bolesť hlavy	časté	časté	-
	hypertónia	-	veľmi zriedkavé	-
	parestézia	menej časté	menej časté	-
	periférna neuropatia, neuropatia	-	veľmi zriedkavé	-
	somnolencia	menej časté	časté	-
	tremor	-	menej časté	-
	hypestézia	-	menej časté	-
Poruchy oka	porucha videnia	zriedkavé	menej časté	-
	zhoršenie videnia	menej časté	menej časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	zriedkavé	menej časté	-
	vertigo	menej časté	-	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté	časté	-
	synkopa	zriedkavé	menej časté	-
	tachykardia	menej časté	-	-
	arytmie (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	-	veľmi zriedkavé	-
	infarkt myokardu	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy ciev	začervenanie	-	časté	-
	hypotenzia	zriedkavé	menej časté	-
	ortostatická hypotenzia	menej časté	-	-
	vaskulitída	-	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	menej časté	veľmi zriedkavé	menej časté
	dyspnoe	-	menej časté	-
	faryngolaryngeálna bolesť	menej časté	-	-
	rinitída	-	menej časté	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nepříjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	menej časté	časté	menej časté
	zmena vyprázdňovania čriev	-	menej časté	-
	zápcha	menej časté	-	-
	hnačka	menej časté	menej časté	-
	sucho v ústach	menej časté	menej časté	-
	dyspepsia	-	menej časté	-
	gastritída	-	veľmi zriedkavé	-
	hyperplázia d'asien	-	veľmi zriedkavé	-
	nauzea	menej časté	časté	-
	pankreatitída	-	veľmi zriedkavé	-

	vracanie	-	menej časté	-
	intestinálny angioedém	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, vrátane zvýšenia bilirubínu v sére	-	veľmi zriedkavé*	neznáme
	hepatitída	-	veľmi zriedkavé	-
	intrahepatálna cholestáza, ikterus	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	-	menej časté	-
	angioedém	-	veľmi zriedkavé	neznáme
	bulózna dermatitída	-	-	neznáme
	erytém	menej časté	-	-
	multiformný erytém	-	veľmi zriedkavé	-
	exantém	zriedkavé	menej časté	-
	hyperhidróza	zriedkavé	menej časté	-
	fotosenzitívna reakcia	-	menej časté	-
	pruritus	zriedkavé	menej časté	neznáme
	purpura	-	menej časté	-
	vyrážka	menej časté	menej časté	neznáme
	zmena farby kože	-	menej časté	-
	toxická epidermálna nekrolýza	-	neznáme	-
	urtikária a iné formy vyrážok	-	veľmi zriedkavé	-
	exfoliatívna dermatitída	-	veľmi zriedkavé	-
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé	-
	Quinckeho edém	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	menej časté	menej časté	-
	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	-
	opuch kĺbov	menej časté	-	-
	svalové kŕče	zriedkavé	menej časté	-
	myalgia	-	menej časté	neznáme
	opuch členkov	-	časté	-
	pocit ťažoby	zriedkavé	-	-
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšený kreatinín v sére	-	-	neznáme
	porucha močenia	-	menej časté	-
	noktúria	-	menej časté	-
	polakizúria	zriedkavé	menej časté	-
	polyúria	zriedkavé	-	-
	zlyhanie a porucha funkcie	-	-	neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	impotencia	-	menej časté	-
	erektilná dysfunkcia	zriedkavé	-	-
	gynekomastia	-	menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	menej časté	-
	pocit nepohodlia, celková	-	menej časté	-
	únava	časté	časté	menej časté
	edém tváre	časté	-	-
	začervenanie, návaly horúčavy	časté	-	-
	nekardiálna bolesť v hrudníku	-	menej časté	-
	edém	časté	časté	-
	periférny edém	časté	-	-
	bolesť	-	menej časté	-
	jamkovitý edém	časté	-	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina draslíka v sére	-	-	neznáme
	zvýšenie telesnej hmotnosti	-	menej časté	-
	zníženie telesnej hmotnosti	-	menej časté	-

* Najčastejšie v spojení s cholestázou.

Ďalšie informácie o kombinácii

Periférny edém, známy nežiaduci účinok amlodipínu, sa spravidla pozoroval s nižšou incidenciou u pacientov, ktorí dostávali kombináciu amlodipín/valsartan, ako u pacientov, ktorí dostávali samotný amlodipín. V dvojito zaslepených, kontrolovaných klinických skúšaní bola incidencia periférneho edému podľa dávky nasledovná:

% pacientov, u ktorých sa vyskytol periférny edém		valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
amlodipín (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

Priemerná incidencia periférneho edému rovnomerne rozložená na všetky dávky bola pri kombinácii amlodipín/valsartan 5,1 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

S predávkovaním kombináciou amlodipín/valsartan nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanom je možná výrazná hypotenzia so závratom, zníženou úrovňou vedomia, kolapsom a/alebo šokom. Predávkovanie amlodipínom môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Ak k požitíu lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo gastrickú laváž. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu významne znížilo jeho absorpciu. Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínom/valsartanom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnove cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčné liečivo za predpokladu, že jeho podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť prospešné na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov.

Nie je pravdepodobné, že by sa dal valsartan alebo amlodipín odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém; antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09DB01.

Amlodipín

Mechanizmus účinku

Liečivo amlodipín v kombinácii amlodipín/valsartan inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do srdcovej svaloviny a hladkého svalstva ciev. Mechanizmus antihypertenzného pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s hypertenziou dávkovanie jedenkrát denne prináša klinicky významné zníženie krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoji po dobu 24 hodín. Vzhľadom na pomalý nástup účinku nie je akútna hypotenzia dôsledkom podávania amlodipínu.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoji. Tento pokles krvného tlaku nie je sprevádzaný pri dlhodobom podávaní významnou zmenou srdcovej frekvencie ani plazmatických koncentrácií katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtračnej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch vápnikových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou liečených amlodipínom spravidla ukázali malý nárast srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dp/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozsahu terapeutických dávok zdravým zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, ak boli ľuďom súbežne podávané betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani atrioventrikulárne vedenie u zdravých zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom s hypertenziou, alebo s angínou pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidít a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5 – 10 mg/deň (blokátor vápnikových kanálov) alebo lizinopril 10 – 40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (> 6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl alebo < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlortalidónom: pomer rizika (RR) 0,98; 95 % IS (0,90 – 1,07), $p = 0,65$. Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia zlyhávania srdca (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu

(10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38; 95 % IS [1,25 – 1,52], $p < 0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlortalidónom RR 0,96, 95 % IS [0,89 – 1,02], $p = 0,20$.

Valsartan

Mechanizmus účinku

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na podtyp receptorov AT₁, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptora AT₁ valsartanom môžu stimulovať neblokovaný podtyp receptora AT₂, čo môže pravdepodobne vyvážiť účinok na AT₁ receptoroch. Valsartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptoroch a má oveľa vyššiu (asi 20 000-násobnú) afinitu k AT₁ ako k AT₂ receptorom.

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substance P nie sú prítomné, antagonizy angiotenzínu II pravdepodobne nevyvolávajú kašeľ. V klinických skúšaní, v ktorých sa valsartan porovnával s inhibítorom ACE, bola incidencia suchého kašľa významne nižšia ($p < 0,05$) u pacientov liečených valsartanom ako u pacientov liečených inhibítorom ACE (2,6 % oproti 7,9 % v uvedenom poradí). V klinickom skúšaní s pacientmi, ktorí mali v anamnéze suchý kašeľ počas liečby inhibítorom ACE, malo kašeľ 19,5 % osôb užívajúcich valsartan a 19,0 % užívajúcich tiazidové diuretikum v porovnaní so 68,5 % osôb liečených inhibítorom ACE ($p < 0,05$). Valsartan neblokuje ani sa neviaže na receptory iných hormónov alebo iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

Farmakodynamické účinky

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzný účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosahuje v priebehu 4 – 6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní sa maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke vo všeobecnosti dosahuje v priebehu 2 – 4 týždňov a pretrváva počas dlhodobej liečby. Náhle vysadenie valsartanu sa nespájalo s náhlým vzostupom krvného tlaku ani inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a antagonizy receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a antagonizy receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine na placebe.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín a valsartan majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan

Po perorálnom podaní amlodipínu/valsartanu sa maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu dosiahnu za 3 hodiny a amlodipínu za 6 – 8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie kombinácie amlodipín/valsartan zodpovedajú biologickej dostupnosti valsartanu a amlodipínu pri podávaní v samostatných tabletách.

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6 – 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť bola vypočítaná v rozmedzí 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

Eliminácia

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 7 – 8 dní. Močom sa vylúči 10 % pôvodného amlodipínu a 60 % ako metabolity.

Valsartan

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu sa po perorálnom podaní samotného valsartanu dosiahnu za 2 – 4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23 %. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) asi o 50 %, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú plazmatické koncentrácie valsartanu podobné v skupinách, ktoré ho užili s jedlom alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprievádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať aj s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa výrazne nedistribuuje do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na sérové bielkoviny (94 – 97 %), prevažne na sérový albumín.

Biotransformácia

Valsartan sa nemetabolizuje vo veľkom rozsahu, lebo iba asi 20 % dávky sa vylúči vo forme metabolitov. V plazme bol zistený v nízkych koncentráciách hydroxymetabolit (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia

Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku premeny ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod a $t_{1/2\beta}$ asi 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83 % dávky) a močom (asi 13 % dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30 % celkového klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (mladší ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje v pediatrickej populácii.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Čas na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu. Priemerná systémová AUC valsartanu je o 70 % vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu neovplyvňuje významne porucha funkcie obličiek. Ako sa očakáva pri molekule, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírensu, nepozorovala sa žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok nárast AUC približne o 40 – 60 %. V priemere je u pacientov s miernym až stredne závažným chronickým ochorením pečene expozícia valsartanu (stanovená hodnotami AUC) dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). Wamlox je kontraindikovaný pacientom s poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou a neodporúča sa pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený termín vrhu, dlhšie trvanie vrhu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg po prepočte na mg/m² povrchu tela). V inej štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, bol v plazme zistený pokles hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

Potkany a myši liečené amlodipínom v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, nevykazovali žiadne náznaky karcinogenity. Najvyššia dávka (pre myši približne rovnaká a pre potkany dvojnásobok* maximálnej odporúčanej klinickej dávky

10 mg po prepočte na mg/m^2 povrchu tela) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na génovej ani chromozómovej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

Valsartan

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývinu (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m^2 (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofíliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m^2 (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kosmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie vrátane zvýšenia močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý najmä u kosmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nepredpokladá, že by bola hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (typ 200)
manitol
stearát horečnatý
sodná soľ kroskarmelózy
povidón K25
koloidný bezvodý oxid kremičitý
laurylsíran sodný

Filmový obal:

polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3000
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172) – len v tabletách 5 mg/320 mg

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu fólia): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.
Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Alu/PVC-Alu fólia): 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Wamlox 5 mg/320 mg filmom obalené tablety: 58/0027/19-S
Wamlox 10 mg/320 mg filmom obalené tablety: 58/0028/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. februára 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. októbra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).