

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wamlox 5 mg/80 mg comprimate filmate
Wamlox 5 mg/160 mg comprimate filmate
Wamlox 10 mg/160 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Wamlox 5 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

Wamlox 5 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

Wamlox 10 mg/160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 160 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Wamlox 5 mg/80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, de culoare galben-brun, cu posibile pete întunecate. Dimensiunile comprimatului: diametru 8 mm, grosime 3,0 - 4,3 mm.

Wamlox 5 mg/160 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare galben-brun, cu posibile pete întunecate. Dimensiunile comprimatului: 13 x 8 mm, grosime 3,8 - 5,4 mm.

Wamlox 10 mg/160 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare galben-brun deschis. Dimensiunile comprimatului: 13 x 8 mm, grosime 3,8 - 5,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Wamlox este indicat pentru administrare la adulții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină sau valsartan.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Wamlox este de un comprimat pe zi.

Wamlox 5 mg/80 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 80 mg.

Wamlox 5 mg/160 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 160 mg.

Wamlox 10 mg/160 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 10 mg sau valsartan 160 mg.

Wamlox poate fi administrat cu sau fără alimente.

Se recomandă ajustarea individuală a dozelor componentelor (și anume amlodipină și valsartan) înainte de alegerea combinației cu doză fixă. Poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația cu doză fixă atunci când se consideră adecvat din punct de vedere clinic.

Pentru confort, pacienții cărora li se administrează valsartan și amlodipină în comprimate/capsule separate pot fi trecuți la tratamentul cu Wamlox având componentele în aceleași doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu există date clinice disponibile la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului și ale creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

Insuficiență hepatică

Administrarea Wamlox este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă prudență la administrarea Wamlox pacienților cu insuficiență hepatică sau cu tulburări biliare obstructive (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără coleastăză, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan. Nu au fost stabilite recomandări cu privire la dozele de amlodipină pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Atunci când pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau Wamlox, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Este necesară prudență când se cresc dozele la pacienții vârstnici. Când pacienții vârstnici hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau Wamlox, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Wamlox la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă administrarea Wamlox cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau coleastă.
- Administrarea concomitentă a Wamlox cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică severă).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Pacienți cu depleție sodică și/sau lichidiană

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 0,4% dintre pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații, care au fost tratați cu amlodipină/valsartan în cadrul studiilor placebo controlate. În cazul pacienților cu sistemul renină-angiotensină activat (cum sunt pacienții cu depleție lichidiană și/sau sodică cărora li se administrează doze mari de diuretice) cărora li se administrează inhibitori ai receptorilor angiotensinei, poate apare hipotensiunea arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestei stări înainte de administrarea amlodipină/valsartan sau o supraveghere medicală atentă la începutul tratamentului.

Dacă apare hipotensiunea arterială după administrarea asocierii amlodipină/valsartan, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și dacă este cazul trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Hiperpotasemie

Utilizarea concomitentă cu suplimente cu potasiu, diuretice care rețin potasiu, substituenți minerali pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (heparina, etc.) trebuie realizată cu prudență și efectuată monitorizarea frecventă a concentrațiilor potasiului.

Stenoza arterei renale

Asocierea amlodipină/valsartan trebuie utilizată cu prudență în tratamentul hipertensiunii la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic, deoarece ureea și creatinina plasmatică pot crește la acești pacienți.

Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării asocierii amlodipină/valsartan de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Se recomandă prudență la administrarea

asocierii amlodipină/valsartan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu tulburări biliare obstructive.

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată de valsartan este de 80 mg.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de amlodipină/valsartan la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG >30 ml/min/1,73 m²). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor potasiului și ale creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază.

Angioedem

A fost raportat angioedemul, inclusiv umflarea laringelui și glotei, care a determinat obstrucția căilor respiratorii și/sau umflare a feței, buzelor, faringelui și/sau limbii la pacienții tratați cu valsartan. Unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ECA. Administrarea asocierii amlodipină/valsartan trebuie întreruptă imediat la pacienții care prezintă angioedem și nu trebuie reluată.

Insuficiență cardiacă/după un infarct miocardic

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispuse. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii ECA și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiență renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau după infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.

În cadrul unui studiu de lungă durată (PRAISE-2), controlat cu placebo, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de raportări de edem pulmonar în ciuda unor diferențe nesemnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo.

Medicamentele blocante ale canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

Stenoză aortică și de valvă mitrală

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții care prezintă stenoză de valvă mitrală sau stenoză aortică semnificativă care nu este de grad înalt.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și BRA nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Wamlox nu a fost studiat la nicio altă grupă de pacienți cu excepția pacienților cu hipertensiune arterială.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni frecvente ale acestei combinații în doză fixă

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile asocierii amlodipină/valsartan cu alte medicamente.

A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente

Alte medicamente antihipertensive

Medicamentele antihipertensive utilizate frecvent (de exemplu alfablocante, diuretice) și alte medicamente care pot determina reacții adverse hipotensive (de exemplu antidepresive triciclice, alfablocante utilizate în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată) pot crește efectul antihipertensiv al combinației în doză fixă.

Interacțiuni legate de amlodipină

Administrare concomitentă nerecomandată

Grepfrut sau suc de grepfrut

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

Inhibitori CYP3A4

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante [cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, Hypericum perforatum)

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia, la administrarea concomitentă cu inductori cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Tacrolimus

Există risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este necesar.

Claritromicină

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții cărora li se administrează claritromicină cu amlodipină. Se recomandă ținerea îndeaproape sub observație a pacienților în cazul administrării amlodipinei concomitent cu claritromicină.

A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente

Alte substanțe

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Interacțiuni legate de valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Litiu

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatică și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv valsartan. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatică ale litiului în timpul administrării concomitente. Dacă se administrează și un diuretic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească la administrarea amlodipină/valsartan.

Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului.

În cazul în care se prescrie un medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale potasiului.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS non-selective

Când antagoniștii angiotensinei II se administrează concomitent cu AINS poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. Suplimentar, utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina creșterea riscului de afectare a funcției renale și creșterea concentrației plasmatică a potasiului. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.

Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux

(ritonavir)

Rezultatele unui studiu *in vitro* la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.

Blocarea dublă a SRAA cu ARA, inhibitori ECA sau aliskiren

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Alte substanțe

În monoterapie cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Amlodipină

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipotensiunea

arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Prin urmare, combinația amlodipină/valsartan nu este recomandată și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine cunoscute în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea combinației în doză fixă amlodipină/valsartan.

Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg pe zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul presupunând administrarea orală a unei doze de 320 mg/zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care utilizează combinația amlodipină/valsartan și conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie să aibă în vedere că uneori poate apărea amețeală sau oboseală.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării combinației în doză fixă amlodipină/valsartan a fost evaluată în cadrul a cinci studii clinice controlate incluzând 5175 pacienți, dintre care la 2613 le-a fost administrat valsartan în asocierie cu amlodipină. Au fost identificate următoarele reacții adverse ca fiind cele mai frecvente sau cele mai semnificative sau severe: nazofaringită, gripă, hipersensibilitate, cefalee, sincopă, hipotensiune arterială ortostatică, edem, edem cu godeu, edem facial, edem periferic, fatigabilitate, eritem facial tranzitoriu, astenie și bufeuri.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost ordonate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clasificarea | Reacții adverse | Frecvență |
|--------------|-----------------|-----------|
|--------------|-----------------|-----------|

| MedDRA pe aparate, sisteme și organe | | Combinăția în doză fixă amlodipină/valsartan | Amlodipină | Valsartan |
|---|---|---|--------------------------|--------------------------|
| Infecții și infestări | Nasofaringită | Frecvente | -- | -- |
| | Gripă | Frecvente | -- | -- |
| Tulburări hematologice și limfatic | Scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului | -- | -- | Cu frecvență necunoscută |
| | Leucopenie | -- | Foarte rare | -- |
| | Neutropenie | -- | -- | Cu frecvență necunoscută |
| | Trombocitopenie, uneori cu purpură | -- | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Anorexie | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Hipercalcemie | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Hiperglicemie | -- | Foarte rare | -- |
| | Hiperlipidemie | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Hiperuricemie | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Hipokaliemie | Frecvente | -- | -- |
| | Hiponatremie | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| Tulburări psihice | Depresie | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Anxietate | Rare | -- | -- |
| | Insomnie/tulburări de somn | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Schimbări de dispoziție | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Confuzie | -- | Rare | -- |
| Tulburări ale sistemului nervos | Tulburări de coordonare | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Amețeală | Mai puțin frecvente | Frecvente | -- |
| | Amețeală posturală | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Disgeuzie | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Sindrom extrapiramidal | -- | Cu frecvență necunoscută | -- |
| | Cefalee | Frecvente | Frecvente | -- |
| | Hipertonie | -- | Foarte rare | -- |
| | Parestezie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | -- |
| | Neuropatie periferică, neuropatie | -- | Foarte rare | -- |
| | Somnolență | Mai puțin frecvente | Frecvente | -- |

| | | | | |
|--|---|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | Sincopă | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Tremor | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Hipoestezie | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| Tulburări oculare | Tulburare vizuală | Rare | Mai puțin frecvente | -- |
| | Afectare vizuală | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | -- |
| Tulburări acustice și vestibulare | Tinitus | Rare | Mai puțin frecvente | -- |
| | Vertij | Mai puțin frecvente | -- | Mai puțin frecvente |
| Tulburări cardiace | Palpitații | Mai puțin frecvente | Frecvente | -- |
| | Sincopă | Rare | -- | -- |
| | Tahicardie | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) | -- | Foarte rare | -- |
| | Infarct miocardic | -- | Foarte rare | -- |
| Tulburări vasculare | Înroșire trecătoare a feței | -- | Frecvente | -- |
| | Hipotensiune arterială | Rare | Mai puțin frecvente | -- |
| | Hipotensiune arterială ortostatică | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Vasculită | -- | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Tuse | Mai puțin frecvente | Foarte rare | Mai puțin frecvente |
| | Dispnee | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Durere faringolaringiană | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Rinită | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| Tulburări gastro-intestinale | Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului | Mai puțin frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Modificarea obiceiurilor intestinale | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Constipație | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Diaree | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | -- |
| | Senzație de uscăciune a gurii | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | -- |
| | Dispepsie | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Gastrită | -- | Foarte rare | -- |
| | Hiperplazie gingivală | -- | Foarte rare | -- |
| | Greață | Mai puțin frecvente | Frecvente | -- |

| | | | | |
|--|--|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Pancreatită | -- | Foarte rare | -- |
| | Vărsături | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| Tulburări hepatobiliare | Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatice | -- | Foarte rare* | Cu frecvență necunoscută |
| | Hepatită | -- | Foarte rare | -- |
| | Colestază intrahepatică, icter | -- | Foarte rare | -- |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Alopecie | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Angioedem | -- | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| | Dermatită buloasă | -- | -- | Cu frecvență necunoscută |
| | Eritem | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Eritem multiform | -- | Foarte rare | -- |
| | Exantem | Rare | Mai puțin frecvente | -- |
| | Hiperhidroză | Rare | Mai puțin frecvente | -- |
| | Reacție de fotosensibilitate | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Prurit | Rare | Mai puțin frecvente | Cu frecvență necunoscută |
| | Purpură | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Erupție cutanată tranzitorie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | Cu frecvență necunoscută |
| | Decolorare a pielii | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii | -- | Foarte rare | -- |
| | Dermatită exfoliativă | -- | Foarte rare | -- |
| | Sindrom Stevens-Johnson | -- | Foarte rare | -- |
| | Edem Quincke | -- | Foarte rare | -- |
| | Necroliză epidermică toxică | -- | Cu frecvență necunoscută | -- |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Artralgie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | -- |
| | Dureri de spate | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | -- |
| | Edem la nivelul articulațiilor | Mai puțin frecvente | -- | -- |
| | Spasme musculare | Rare | Mai puțin frecvente | -- |
| | Mialgie | -- | Mai puțin frecvente | Cu frecvență necunoscută |
| | Edem la nivelul gleznei | -- | Frecvente | -- |
| | Senzație de greutate | Rare | -- | -- |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Creșterea valorilor creatininei plasmatice | -- | -- | Cu frecvență necunoscută |
| | Tulburări de micțiune | -- | Mai puțin frecvente | -- |

| | | | | |
|--|---|-----------|---------------------|--------------------------|
| | Nicturie | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Polachiurie | Rare | Mai puțin frecvente | -- |
| | Poliurie | Rare | -- | -- |
| | Insuficiență renală și afectare a funcției renale | -- | -- | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui | Impotență | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Disfuncție erectilă | Rare | -- | -- |
| | Ginecomastie | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Astenie | Frecvente | Mai puțin frecvente | -- |
| | Disconfort, stare generală proastă | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Oboseală | Frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Edem facial | Frecvente | -- | -- |
| | Înroșire trecătoare a feței, înroșire cu bufeuri | Frecvente | -- | -- |
| | Durere toracică non-cardiacă | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Edem | Frecvente | Frecvente | -- |
| | Edem periferic | Frecvente | -- | -- |
| | Durere | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Edem cu godeu | Frecvente | -- | -- |
| Investigații diagnostice | Scăderea concentrației plasmaticice de potasiu | -- | -- | Cu frecvență necunoscută |
| | Creștere în greutate | -- | Mai puțin frecvente | -- |
| | Scădere în greutate | -- | Mai puțin frecvente | -- |

*în principal corelate cu colestază

Informații suplimentare privind combinația în doză fixă

Edemul periferic, o cunoscută reacție adversă a amlodipinei, a fost în general observat cu o incidență mai mică la pacienții cărora li s-a administrat combinația în doză fixă amlodipină/valsartan decât la cei cărora li s-a administrat amlodipină în monoterapie. În studiile clinice dublu-orbe, controlate, incidența edemului periferic în funcție de doză a fost după cum urmează:

| % pacienților care au prezentat edem periferic | | Valsartan (mg) | | | | |
|--|-----|----------------|---------------|---------------|-----|-----|
| | | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| Amlodipină (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 | Nu este cazul | Nu este cazul | 9,0 | 9,5 |

Incidența medie a edemului periferic, simetric distribuită pentru toate dozele, a fost 5,1% pentru combinația în doză fixă amlodipină/valsartan.

Informații suplimentare privind componentele individuale

Reacțiile adverse semnalate anterior pentru una dintre componentele individuale (amlodipină sau valsartan) pot constitui posibile reacții adverse și pentru combinația în doză fixă amlodipină/valsartan, chiar dacă nu au fost observate în timpul studiilor clinice sau în perioada ulterioară punerii pe piață.

| <u>Amlodipină</u> | |
|--|---|
| <i>Frecvente</i> | Somnolență, amețeli, palpitații, dureri abdominale, greață, edem la nivelul gleznelor. |
| <i>Mai puțin frecvente</i> | Insomnie, tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie, tremor, tulburări ale gustului, sincopă, hipoestezie, tulburări de vedere (inclusiv diplopie), tinitus, hipotensiune arterială, dispnee, rinită, vărsături, dispepsie, alopecie, purpură, modificări de culoare a tegumentului, hiperhidroză, prurit, exantem, mialgie, crampe musculare, durere, tulburări ale micțiunii, creștere a frecvenței micțiunilor, impotență, ginecomastie, dureri toracice, stare generală de rău, creștere în greutate, scădere în greutate. |
| <i>Rare</i> | Confuzie |
| <i>Foarte rare</i> | Leucopenie, trombocitopenie, reacții alergice, hiperglicemie, hipertonie, neuropatie periferică, infarct miocardic, tulburări de ritm (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială), vasculită, pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală, hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*, angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate. |
| <i>Cu frecvență necunoscută</i> | Sindrom extrapiramidal |
| * * în principal corelate cu colestază | |
| <u>Valsartan</u> | |
| <i>Cu frecvență necunoscută</i> | Scăderea valorii hemoglobinei, scăderea valorii hematocritului, neutropenie, trombocitopenie, creșterea valorii kaliemiei, creșterea valorilor indicatorilor funcției hepatice, inclusiv creșterea valorii bilirubinei serice, insuficiență și disfuncție renală, creșterea valorii creatininei serice, angioedem, mialgie, vasculită, hipersensibilitate, inclusiv boală serică. |

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu amlodipină/valsartan. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. S-au raportat hipotensiune arterială sistemică pronunțată până la inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Abordare terapeutică

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu amlodipină/valsartan impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă incluzând monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Este puțin probabil ca valsartanul și amlodipina să fie eliminate prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; antagoniști ai angiotensinei II, combinații; antagoniști ai angiotensinei II și blocați ai canalelor de calciu, codul ATC: C09DB01.

Asocierea amlodipină/valsartan asociază doi compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, iar valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială mai mult decât oricare dintre componente în mod individual.

Amlodipină/Valsartan

Combinația în doză fixă de amlodipină și valsartan produce o scădere aditivă a tensiunii arteriale, în funcție de doză, în cadrul intervalului său terapeutic de dozare. Efectul antihipertensiv al unei singure doze de combinație în doză fixă s-a menținut timp de 24 ore.

Studii controlate cu placebo

Peste 1400 pacienți hipertensivi au fost tratați cu amlodipină/valsartan o dată pe zi în cadrul a două studii controlate cu placebo. Au fost incluși în studiu adulți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată, fără complicații (tensiunea arterială diastolică medie măsurată când pacientul este așezat ≥ 95 și < 110 mmHg). Au fost excluși pacienții cu risc cardiovascular crescut - insuficiență cardiacă, diabet zaharat de tip 1 și de tip 2 slab controlat și cu antecedente de infarct miocardic sau accident cerebral în decursul unui an.

Studii controlate activ, la pacienți care nu au raspuns la monoterapie

Un studiu desfășurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, pe grupuri paralele a evidențiat normalizarea tensiunii arteriale (presiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este așezat < 90 mmHg la finalul studiului) la pacienții a căror afecțiune nu a fost controlată în mod adecvat cu valsartan 160 mg, la 75% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg și la 62% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg, comparativ cu 53% dintre subiecții care au fost tratați doar cu valsartan 160 mg. Adăugarea amlodipinei 10 mg și 5 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a presiunii arteriale sistolice/diastolice cu 6,0/4,8 mmHg și respectiv 3,9/2,9 mmHg, în comparație cu pacienții care au fost tratați doar cu valsartan 160 mg.

Un studiu desfășurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, pe grupuri paralele a evidențiat normalizarea tensiunii arteriale (presiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este

așezat <90 mmHg la finalul studiului) la pacienții a căror afecțiune nu a fost controlată în mod adecvat cu amlodipină 10 mg, la 78% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg, comparativ cu 67% dintre subiecții care au fost tratați doar cu amlodipină 10 mg. Adăugarea valsartanului 160 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a presiunii arteriale sistolice/diastolice cu 2,9/2,1 mm Hg comparativ cu pacienții care au fost tratați doar cu amlodipină 10 mg.

De asemenea, combinația în doză fixă amlodipină/valsartan a fost studiată în cadrul unui studiu controlat activ la 130 pacienți hipertensivi cu tensiune arterială diastolică medie în poziția așezat ≥ 110 mmHg și <120 mmHg. În cadrul acestui studiu (valoarea inițială a tensiunii arteriale 171/113 mmHg), tratamentul cu amlodipină/valsartan de 5 mg/160 mg crescut la 10 mg/160 mg a redus tensiunea arterială măsurată când pacientul este așezat cu 36/29 mmHg, comparativ cu 32/28 mmHg, rezultatul unui tratament cu lisinapril/hidroclorotiazidă 10 mg/12,5 mg crescut la 20 mg/12,5 mg.

În cadrul extensiilor de lungă durată a două studii, efectul amlodipină/valsartan s-a menținut timp de peste un an. Întreruperea bruscă a tratamentului cu amlodipină/valsartan nu a fost asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

Vârsta, sexul, rasa sau indicele de masă corporală (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) nu au influențat răspunsul la tratamentul cu amlodipină/valsartan.

Combinația în doză fixă amlodipină/valsartan nu a fost studiată la nicio altă grupă de pacienți cu excepția pacienților cu hipertensiune arterială. Valsartanul a fost studiat la pacienți după infarct miocardic și cu insuficiență cardiacă. Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină stabilă cronică, cu angină vasospastică și cu afecțiuni ale arterelor coronare documentate angiografic.

Amlodipină

Amlodipina din combinația în doză fixă amlodipină/valsartan inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirinică cât și cele nondihidropirinică. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării de lungă durată.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale, creșterea vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocanți ai canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac fără o influență semnificativă asupra dP/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu

betablocante pacienților care suferă fie de hipertensiune arterială fie de angină, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografeei.

Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienții prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul de evaluare finală principal a fost compus din boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul de evaluare finală principal între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre criteriile de evaluare finale secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 95% [0,89-1,02] $p=0,20$.

Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT₁, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute de angiotensină II, ca urmare a blocării de către valsartan a receptorilor AT₁, pot stimula receptorii de subtip AT₂ care tind să contrabalanseze efectul receptorilor AT₁. Valsartanul nu a demonstrat o activitate agonistă parțială la nivelul receptorilor AT₁ și are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT₁ decât pentru receptorul AT₂.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub denumirea de kininază II, care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikinină. Având în vedere că nu s-a constatat existența unor efecte asupra ECA și nici a potențării bradikininei sau a substanței P, este improbabilă asocierea antagoniștilor angiotensinei II cu tusea. În cadrul studiilor clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei neproductive a fost semnificativ mai scăzută ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan decât la cei tratați cu inhibitor ECA (2,6% comparativ cu respectiv 7,9%). În cadrul unui studiu clinic la pacienții cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu inhibitori ECA, 19,5% dintre subiecții studiului care au fost tratați cu valsartan și 19,0% dintre cei care fost tratați cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$). Valsartanul nu se leagă de sau nu blochează alți receptori hormonal sau alte canale de ioni cunoscute ca fiind importante pentru reglarea activității cardiovasculare.

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților, declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul

antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni și se menține în timpul tratamentului de lungă durată. Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiune arterială de rebound sau cu alte evenimente clinice adverse.

Altele: Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui BRA.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și BRA.

Prin urmare, inhibitorii ECA și BRA nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică (vezi pct. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un BRA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Liniaritate

Amlodipina și valsartanul prezintă o farmacocinetică liniară.

Amlodipină/Valsartan

După administrarea orală de amlodipină/valsartan, concentrațiile plasmatice maxime ale valsartanului și amlodipinei se ating după 3 și respectiv 6-8 ore. Viteza și gradul de absorbție ale combinației amlodipină/valsartan sunt echivalente cu biodisponibilitatea valsartanului și amlodipinei, când sunt administrate sub formă de comprimate individuale.

Amlodipina

Absorbție

După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

Eliminare

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminarea de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

Valsartan

Absorbție

După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatică ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatică (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

Metabolizare

Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

Valsartanul prezintă o cinetică de descompunere multiexponențială ($t_{1/2\alpha} < 1$ oră și $t_{1/2\beta}$ aproximativ 9 ore). Valsartanul se elimină în principal prin materii fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatică maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui clearance renal reprezintă doar 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Trebuie să se manifeste prudență în privința pacienților cu afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Amlodipină/Valsartan

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor la animale, cu o posibilă relevanță din punct de vedere clinic, sunt următoarele:

S-au observat simptome histopatologice de inflamare a stomacului glandular la șobolanii masculi expuși la aproximativ 1,9 (valsartan) și 2,6 (amlodipină) ori dozele clinice pentru valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. În cazul unor expuneri mai mari au apărut ulcerații și eroziuni ale mucoasei de la nivelul stomacului atât la femele cât și la masculi. S-au observat modificări similare și la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la 8,5-11,0 ori doza clinică pentru valsartan 160 mg).

S-a constatat o creștere a incidenței și o agravare a bazofiliei/hialinizării tubulare renale, a dilatării și desprinderii, precum și a inflamației limfocitare interstițiale și a hipertrofiei arteriolare mediale, la expuneri de 8-13 (valsartan) și 7-8 (amlodipină) ori dozele clinice pentru valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. S-au observat modificări similare și la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la 8,5-11,0 ori doza clinică pentru valsartan 160 mg).

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolan, s-a observat creșterea incidenței ureterelor dilatate, a malformațiilor sternului și ale falangelor de la membrele anterioare neosificate în cazul expunerii la aproximativ 12 (valsartan) și 10 (amlodipine) ori dozele clinice pentru valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. De asemenea, s-au observat uretere dilatate și la grupul tratat doar cu valsartan în monoterapie (expunere la 12 ori doza clinică pentru valsartan 160 mg). În cadrul acestui studiu s-au observat doar simptome minore de toxicitate maternă (reducere moderată a greutateii corporale). Doza fără efect toxic observabil asupra dezvoltării s-a observat la o expunere de 3 (valsartan) și 4 (amlodipină) ori mai mare decât expunerea clinică (pe baza ASC).

La compușii individuali nu s-au identificat semne de mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul

femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg pe zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg pe zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

Valsartan

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg pe zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detașare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg pe zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul ia în considerare o administrare orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze comparabile, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie, inclusiv creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină

Manitol

Stearat de magneziu
Croscarmeloză sodică
Povidonă K25
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13753/2021/01-10
13754/2021/01-10
13755/2021/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Aprilie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021