

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Wamloset 5 mg/320 mg filmom obložene tablete
Wamloset 10 mg/320 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Wamloset 5 mg/320 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 320 mg valsartana.

Wamloset 10 mg/320 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 320 mg valsartana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Wamloset 5 mg/320 mg filmom obložene tablete

Smeđe, bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule (dimenzije tablete: 16 mm x 8,5 mm, debljina: 5,5 mm – 7,5 mm).

Wamloset 10 mg/320 mg filmom obložene tablete

Smeđežute, bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule s mogućim tamnim mrljama (dimenzije tablete: 16 mm x 8,5 mm, debljina: 5,8 mm – 7,8 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Wamloset je indiciran kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom čiji je krvni tlak već odgovarajuće kontroliran s valsartanom i amlodipinom davanim istodobno u istoj dozi, ali u zasebnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Wamloset je jedna tableta na dan.

Kombinacija fiksne doze nije prikladna za inicijalnu terapiju. Preporučuje se individualna titracija doze sa sastojcima (tj. amlodipinom i valsartanom) prije prelaska na fiksnu kombinaciju doze.

Bolesnici koji primaju valsartan i amlodipin u odvojenim tabletama/kapsulama, mogu se radi jendostavnosti prebaciti na Wamloset koji sadrži iste doze sastojaka.

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s klirensom kreatinina >10 ml/min nije potrebna prilagodba doze. Amloipin se ne može ukloniti dijalizom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Wamloset je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg. Zbog više jačine valsartana, Wamloset se ne preporučuje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze. Preporuke doziranja amlodipina u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu utvrđene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe (65 godina starosti ili više)

U starijih se bolesnika preporučuje uobičajeni način doziranja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Wamloset u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena: Wamloset se može uzeti s hranom ili bez nje.

Preporučuje se uzeti Wamloset s nešto vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza ili kolestaza.
- Istodobna primjena lijeka Wamloset s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA – engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U bolesnika s teškim nedostatkom natrija i/ili smanjenjem volumena tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon

početka liječenja valsartanom. Nedostatak natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja valsartanom, na primjer smanjenjem doze diuretika.

Hiperkalemija

Pri istodobnoj primjeni s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) nužan je oprez i često praćenje razina kalija.

Stenoza bubrežne arterije

Kombinacija amlodipin/valsartan se treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika može povisiti urea u krvi i serumski kreatinin. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije kada se bolesnici liječe kombinacijom amlodipina/valsartana.

Transplantacija bubrega

Do danas ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni kombinacije amlodipina/valsartana u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Oštećenje funkcije jetre

Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za doziranje nisu utvrđene.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg. Zbog viših doza valsartana, Wamloset se ne preporučuje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Wamloset je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Trenutno nema iskustva o sigurnosti primjene valsartana u bolesnika s klirensom kreatinina <10 ml/min i u bolesnika na dijalizi, stoga se valsartan mora s oprezom koristiti u tih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze za odrasle bolesnike s klirensom kreatinina >10 ml/min (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.)

Mogu se primjenjivati uobičajene doze amlodipina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti antagonistom angiotenzina II valsartanom, jer njihova primarna bolest utječe na sustav renin-angiotenzin.

Angioedem

U bolesnika koji su liječeni valsartanom prijavljena je pojava angioedema, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koje uzrokuje opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usnica, ždrijela i/ili jezika. Neki od tih bolesnika imali su angioedem i ranije, s drugim lijekovima, uključujući i ACE inhibitore. Bolesnici u kojih se razvije angioedem trebaju odmah prekinuti primjenu kombinacije

amlodipina/valsartana i više ga ne smiju ponovo uzimati.

Zatajenje srca/poslije infarkta miokarda

U podložnih pojedinaca mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron, liječenje ACE inhibitorima i antagonistima receptora angiotenzina bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i (rijetko) s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Slični ishodi prijavljeni su za valsartan. Evaluacija bolesnika sa zatajivanjem srca ili poslije infarkta miokarda uvijek mora uključivati i procjenu funkcije bubrega.

U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III. i IV. stupnja prema NYHA (engl. *New York Heart Association Classification*), amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu, unatoč beznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebo.

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska

Kao i sa svim drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika koji boluju od mitralne stenoze ili značajne stenoze aorte koja nije visokog stupnja.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Wamloset nije ispitivan ni u jednoj drugoj populaciji bolesnika, osim u bolesnika s hipertenzijom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije koje su česte kod ove kombinacije

Nisu provedena ispitivanja interakcija među lijekovima s kombinacijom amlodipina/valsartana i drugim lijekovima.

Treba uzeti u obzir kod istodobne primjene

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Često primjenjivani antihipertenzivni lijekovi (npr. alfa-blokatori, diuretici) i drugi lijekovi koji mogu uzrokovati hipotenzivne nuspojave (npr. triciklički antidepresivi, alfa-blokatori za liječenje benigne hiperplazije prostate) mogu povećati antihipertenzivni učinak ove kombinacije.

Interakcije povezane s amlodipinom

Istodobna primjena nije preporučena

Grejp ili sok od grejpa

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja biorasploživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

Oprez potreban kod istodobne primjene

CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

CYP3A4 induktori

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

Dantrolen (infuzija)

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.

Takrolimus

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istodobne primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR)

Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Treba uzeti u obzir kod istodobne primjene

Drugo

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

Interakcije povezane s valsartanom

Istodobna primjena nije preporučena

Litij

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan. Stoga se tijekom istodobne primjene preporučuje pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se također koristi diuretik, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati i više s kombinacijom amlodipina/valsartana.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koji sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razine kalija

Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.

Oprez potreban kod istodobne primjene

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAILi), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAIL-e

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s NSAIL-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i do povećanja kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Inhibitori prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir)

Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog unosnog prijenosnika OATP1B1/OATP1B3 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potrebna je odgovarajuća skrb na početku i na kraju istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

Dvostruka blokada RAAS s ARB-ovima, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Drugi

Kod monoterapije valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije sa sljedećim lijekovima: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Amlodipin

Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA), slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ako nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (vidjeti dio 5.3).

Ako je do izloženosti AIIRA-ima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3–7%, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja, stoga se Wamloset tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

Ne postoje klinička ispitivanja djelovanja kombinacije amlodipina/valsartana na plodnost.

Valsartan

Valsartan nije imao štetnih učinaka na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri peroralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

Amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađeni su štetni učinci na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amlodipin može imati blago ili umjereno djelovanje na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji uzimaju kombinaciju amlodipin/valsartan i upravljaju vozilima ili koriste strojeve moraju uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti omaglica, glavobolja, umor ili mučnina, te može biti narušena njihova sposobnost reagiranja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost kombinacije amlodipina/valsartana je ispitivana u pet kontroliranih kliničkih ispitivanja s 5175 bolesnika, od kojih je 2613 primalo valsartan u kombinaciji s amlodipinom. Sljedeće su nuspojave nađene kao najučestalije ili kao najznačajnije ili teške: nazofaringitis, influenza, preosjetljivost, glavobolja, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edem, tjestasti edem, facijalni edem, periferni edem, umor, crvenilo uz osjećaj vrućine, astenija i navala vrućine.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti koja se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podatka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	-	-
	Influenca	Često		--
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	-	-	Nepoznato
	Leukopenija	-	Vrlo rijetko	-
	Neutropenija	-	-	Nepoznato
	Thrombocitopenija, ponekad s purpustom	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Manje često	-	-
	Hiperkalcemija	Manje često	-	-
	Hiperglikemija	-	Vrlo rijetko	-
	Hiperlipidemija	Manje često	-	-
	Hiperuricemija	Manje često	-	-
	Hipokalemija	Često	-	-
	Hiponatremija	Manje često	-	-
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	-	Manje često	-
	Anksioznost	Rijetko	Manje često	-
	Nesanica/poremećaji spavanja	-	Manje često	-
	Promjene raspoloženja	-	Manje često	-
	Konfuzija	-	Rijetko	-
Poremećaji živčanog sustava	Poremećaj koordinacije	Manje često	-	-

	Omaglica	Manje često	Često	-
	Posturalna omaglica	Manje često	-	-
	Disgeuzija	-	Manje često	-
	Ekstrapiramidalni sindrom	-	Nepoznato	-
	Glavobolja	Često	Često	-
	Hipertonija	-	Vrlo rijetko	-
	Parestezija	Manje često	Manje često	-
	Periferna neuropatija, neuropatija	-	Vrlo rijetko	-
	Somnolencija	Manje često	Često	-
	Tremor	-	Manje često	-
	Hipoestezija	-	Manje često	-
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Rijetko	Manje često	-
	Oštećenje vida	Manje često	Manje često	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Rijetko	Manje često	-
	Vrtoglavica	Manje često	-	Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često	Često	-
	Sinkopa	Rijetko	Manje često	-
	Tahikardija	Manje često	-	-
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijske)	-	Vrlo rijetko	-
	Infarkt miokarda	-	Vrlo rijetko	-
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	-	Često	-
	Hipotenzija	Rijetko	Manje često	-
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	-	-
	Vaskulitis	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Dispneja	-	Manje često	-
	Faringolaringealna bol	Manje često	-	-
	Rinitis	-	Manje često	-
Poremećaji probavnog sustava	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	Manje često	Često	Manje često
	Promijenjene navike pražnjenja crijeva	-	Manje često	-
	Konstipacija	Manje često	-	-
	Proljev	Manje često	Manje često	-
	Suha usta	Manje često	Manje često	-
	Dispepsija	-	Manje često	-
	Gastritis	-	Vrlo rijetko	-
	Hiperplazija gingive	-	Vrlo rijetko	-
	Mučnina	Manje često	Često	-
	Pankreatitis	-	Vrlo rijetko	-
	Povraćanje	-	Manje često	-
Poremećaji jetre i	Poremećeni testovi	-	Vrlo rijetko*	Nepoznato

žuči	jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi			
	Hepatitis	-	Vrlo rijetko	-
	Intrahepatična kolestaza, žutica	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	-	Manje često	-
	Angioedem	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Bulozni dermatitis	-	-	Nepoznato
	Eritem	Manje često	-	-
	Multiformni eritem	-	Vrlo rijetko	-
	Egzantem	Rijetko	Manje često	-
	Hiperhidroza	Rijetko	Manje često	-
	Fotosenzitivna reakcija	-	Manje često	-
	Svrbež	Rijetko	Manje često	Nepoznato
	Purpura	-	Manje često	-
	Osip	Manje često	Manje često	Nepoznato
	Promjena boje kože	-	Manje često	-
	Urtikarija i druge vrste osipa	-	Vrlo rijetko	-
	Eksfolijativni dermatitis	-	Vrlo rijetko	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	-
	Quinckeov edem	-	Vrlo rijetko	-
Toksična epidermalna nekroliza	-	Nepoznato	-	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Manje često	Manje često	-
	Bol u leđima	Manje često	Manje često	-
	Oticanje zglobova	Manje često	-	-
	Spazam mišića	Rijetko	Manje često	-
	Mijalgija	-	Manje često	Nepoznato
	Oticanje gležnjeva	-	Često	-
	Osjećaj težine	Rijetko	-	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Povišen kreatinin u krvi	-	-	Nepoznato
	Poremećaj mikturicije	-	Manje često	-
	Nokturija	-	Manje često	-
	Polakiurija	Rijetko	Manje često	-
	Poliurija	Rijetko	-	-
	Zatajenje i oštećenje bubrega	-	-	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	-	Manje često	-
	Eretilna disfunkcija	Rijetko	-	-
	Ginekomastija	-	Manje često	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Manje često	-
	Nelagoda, malaksalost	-	Manje često	-
	Umor	Često	Često	Manje često
	Facijalni edem	Često	-	-
	Crvenilo uz osjećaj	Često	-	-

	vrućine, navale vrućine			
	Bol u prsima koja nije povezana sa srcem	-	Manje često	-
	Edem	Često	Često	-
	Periferni edemi	Često	-	-
	Bol	-	Manje često	-
	Tjestasti edemi	Često	-	-
Pretrage	Povišen kalij u krvi	-	-	Nepoznato
	Povećanje tjelesne težine	-	Manje često	-
	Smanjenje tjelesne težine	-	Manje često	-

* uglavnom upućuje na kolestazu

Dodatne informacije o kombinaciji

Periferni edem, kao poznata nuspojava amlodipina, općenito je opažen s nižom incidencijom u bolesnika koji su primali kombinaciju amlodipina/valsartana, nego u onih koji su primali samo amlodipin. U dvostruko slijepim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija perifernih edema po dozi bila je sljedeća:

% bolesnika koji su imali periferni edem		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	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

Srednja vrijednost incidencije perifernog edema ravnomjerno raspoređena po svim dozama bila je 5,1% kod kombinacije amlodipin/valsartan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave; **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranje s kombinacijom amlodipin/valsartan. Glavni simptom predoziranja valsartanom vjerojatno je izrazita hipotenzija s omaglicom, smanjene razine svijesti, cirkulatorni kolaps i/ili šok. Predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sistemska hipotenzija uključujući šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Ako je lijek uzet nedavno, u obzir dolazi izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Pokazano je da primjena aktivnog ugljena zdravim dobrovoljcima odmah ili do dva sata nakon ingestije amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina. Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja kombinacijom amlodipina/valsartana zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja. Vazokonstriktor može pomoći u ponovnoj uspostavi vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može pomoći u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

I valsartan i amlodipin se ne mogu ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sustav, antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09DB01

Amlodipin

Mehanizam djelovanja

Amlodipinska komponenta kombinacije amlodipina/valsartana inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je zbog direktnog relaksirajućeg učinka na glatki mišić krvnih žila, što uzrokuje smanjenje periferne vaskularne rezistencije i krvnog tlaka.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s hipertenzijom, doziranje jednom dnevno omogućuje klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom razdoblja od 24 sata. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije, što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnim promjenama srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog doziranja.

Koncentracije u plazmi koreliraju s učinkom i u mladih i u starijih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dP/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u zdravim životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima u bolesnika ili s hipertenzijom ili anginom, nisu opaženi štetni učinci vezani uz

elektrokardiografske parametre.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola i smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno i antilipidno liječenje u cilju sprečavanja srčanog udara (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih randomizirano je u terapijske skupine i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala klortalidon (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Valsartan

Mehanizam djelovanja

Valsartan je oralno aktivan, potentan i specifičan antagonist angiotenzina II (Ang II) receptora. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT1, odgovornu za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT1 receptora valsartanom mogu stimulirati neblokirani AT2 receptor, koji vjerojatno djeluje kao protuteža učinku preko AT1 receptora. Valsartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT1 receptor i ima znatno (oko 20 000 puta) veći afinitet za AT1 receptor nego za AT2 receptor.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i pod nazivom kininaza II, koji pretvara Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, niti pojačava učinak bradikina ili supstancije P, nije vjerojatno da bi antagonisti angiotenzina II bili povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja je bila značajno niža ($P < 0,05$) u bolesnika liječenih valsartanom, nego u bolesnika liječenih ACE inhibitorom (2,6% naspram 7,9%). U kliničkom ispitivanju u bolesnika s anamnezom suhog kašlja tijekom liječenja ACE inhibitorom, u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i 19% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik javio se kašalj u usporedbi sa 68,5% bolesnika liječenih ACE inhibitorom ($P < 0,05$). Nije opaženo da se Valsartan veže ili blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Farmakodinamički učinci

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka bez utjecaja na frekvenciju otkucaja srca.

U većine bolesnika nastup antihipertenzivne aktivnosti počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tijekom ponovljene primjene, maksimalno se sniženje

krvnog tlaka s bilo kojom dozom općenito postiže unutar 2-4 tjedna te se održava tijekom dugotrajne terapije. Nagli prekid liječenja valsartanom nije bio povezan s pojavom povratne hipertenzije ili drugih klinički štetnih događaja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s ARB-ovima.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove.

ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4).

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili ARB-ovima u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Linearnost

Amlodipin i valsartan pokazuju linearnu farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan

Nakon peroralne primjene kombinacije amlodipina/valsartana, vršne koncentracije amlodipina i valsartana u plazmi postižu se u 3 odnosno 6-8 sati. Brzina i opseg apsorpcije kombinacije amlodipina/valsartana jednaki su bioraspoloživosti valsartana i amlodipina kada se primjenjuju kao pojedinačne tablete.

Amlodipin

Apsorpcija: Nakon peroralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se u 6-12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je izračunata između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija: Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme.

Biotransformacija: Amlodipin se u velikoj mjeri (otprilike 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita.

Eliminacija: Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s poluvijekom eliminacije od otprilike 30 do

50 sati. Stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon kontinuirane primjene tijekom 7-8 dana. Urinom se izlučuje deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

Valsartan

Apsorpcija: Nakon peroralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u 2-4 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za oko 40% i vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, to smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

Distribucija: Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija: Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je identificiran hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

Eliminacija: Valsartan pokazuje multiekspencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i urinom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe (65 godina ili više)

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladim i starijim bolesnika. U starijim bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja površine ispod krivulje (AUC) i poluvijeka eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC valsartana viša je za 70% u starijih osoba nego u mladim osoba te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina. Kao što se i očekuje za lijek čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% ukupnog klirensa iz plazme, nije uočena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za otprilike 40-60%. U bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom bolešću jetre, izloženost (mjereno AUC vrijednostima) valsartanu u prosjeku je dva puta veća od one u zdravim dobrovoljacima (odgovarajuće uspoređenim s obzirom na dob, spol i težinu). Wamloset je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom, a ne preporučuje se u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu okota, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta* više od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali amlodipinbesilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi kao i smanjenja gustoće sperme te smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutogeneza

Štakori i miševi koji su dvije godine primali amlodipin s hranom u koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnog doziranja od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali nikakav dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševe slična, a za štakore jednaka dvostrukoj,* najvišoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakve učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma.

* Na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Valsartan

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

U štakora su doze pri kojima se javlja materinska toksičnost (600 mg/kg/dan) u posljednjim danima gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa težine i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6). Takve su doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) su u štakora uzrokovale sniženje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i dokazale promjene u hemodinamici bubrega (lagano povišen dušik iz ureje u krvi te bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Takve doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) otprilike su 6 i 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U marmoseta su pri usporedivim dozama promjene bile slične iako teže, osobito u bubrežima, gdje su se promjene razvile u nefropatiju uključujući povišen dušik iz ureje u krvi i kreatinin.

Hipertrofija jukstaklomerularnih bubrežnih stanica također je viđena u obje vrste. Za sve se promjene smatralo da ih je uzrokovalo farmakološko djelovanje valsartana koji stvara produljenu hipotenziju,

osobito u marmoseta. Kod terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (tip 200)

manitol

magnezijev stearat

karmelozanatrij, umrežena

povidon K25

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

natrijev laurilsulfat

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3000

talk

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172) – samo u 5 mg/320 mg tabletama

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC-Al folija): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 i 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Perforirani blister s jediničnom dozom (OPA/Al/PVC-Al folija): 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA – FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Wamloset 5 mg/320 mg filmom obložene tablete: HR-H-130691545

Wamloset 10 mg/320 mg filmom obložene tablete: HR-H-708957862

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. veljače 2019.

Datum obnove odobrenja: 26. listopada 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26.10. 2023.