

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Wamlox 5 mg/80 mg filmom obalené tablety  
Wamlox 5 mg/160 mg filmom obalené tablety  
Wamlox 10 mg/160 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg/80 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 80 mg valsartanu.

5 mg/160 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 160 mg valsartanu.

10 mg/160 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 160 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Wamlox 5 mg/80 mg filmom obalené tablety:

Hnedožlté okrúhle mierne bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami a s možnými tmavšími škvrkami (priemer tablety: 8 mm, hrúbka tablety: 3 mm – 4,3 mm).

Wamlox 5 mg/160 mg filmom obalené tablety:

Hnedožlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety s možnými tmavšími škvrkami (rozmery tablety: 13 mm x 8 mm, hrúbka tablety: 3,8 mm – 5,4 mm).

Wamlox 10 mg/160 mg filmom obalené tablety:

Bledé hnedožlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety (rozmery tablety: 13 mm x 8 mm, hrúbka tablety: 3,8 mm – 5,4 mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Wamlox je indikovaný dospelým, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný monoterapiou amlodipínom alebo valsartanom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Wamlox je jedna tableta denne.

Wamlox 5 mg/80 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo valsartanom v dávke 80 mg.

Wamlox 5 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo valsartanom v dávke 160 mg.

Wamlox 10 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným amlodipínom v dávke 10 mg alebo valsartanom v dávke 160 mg alebo Wamloxom 5 mg/160 mg.

Wamlox možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúča sa individuálna titrácia dávok jednotlivých zložiek lieku (t. j. amlodipínu a valsartanu) predtým, ako sa prejde na fixnú kombináciu dávok. Ak je to z klinického hľadiska vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu dávok.

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

#### *Osobitné populácie*

##### Porucha funkcie obličiek

Nie sú dostupné klinické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

##### Porucha funkcie pečene

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

Pri podávaní Wamloxu pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obštrukciou žľových ciest je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Odporúčané dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Wamlox u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má pri monoterapii alebo zložke amlodipínu použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

##### Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

U starších ľudí sa vyžaduje opatrnosť pri zvyšovaní dávkovania. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Wamlox u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má pri monoterapii alebo zložke amlodipínu použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

##### Pediatrická populácia

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

##### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať Wamlox s trochou vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Súbežné užívanie Wamloxu s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR (Glomerular filtration rate) < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

##### Gravidita

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

##### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu telesných tekutín

V placebom kontrolovaných klinických skúsenostiach sa pozorovala výrazná hypotenzia u 0,4 % pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených kombináciou amlodipín/valsartan. U pacientov s aktivovaným systémom renín-angiotenzín (ako sú pacienti s depléciou objemu telesných tekutín a/alebo solí liečení vysokými dávkami diuretík), ktorí dostávajú blokátory receptorov angiotenzínu, sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Odporúča sa úprava tohto stavu pred podaním kombinácie amlodipín/valsartan alebo starostlivý lekársky dohľad na začiatku liečby.

Ak pri užívaní kombinácie amlodipín/valsartan vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznou infúziou fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

##### Hyperkaliémia

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

##### Stenóza renálnej artérie

Amlodipín/valsartan sa má používať s opatrnosťou pri liečbe hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môžu zvýšiť koncentrácie močoviny v krvi a kreatinínu v sére.

##### Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím kombinácie amlodipín/valsartan u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky.

##### Porucha funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žlčou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Osobitná opatrnosť je potrebná pri podávaní kombinácie amlodipín/valsartan pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu.

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ( $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie je potrebná úprava dávkovania amlodipínu/valsartanu. Pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek sa

odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

#### Primárny hyperaldosteronizmus

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

#### Angioedém

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

#### Zlyhávanie srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov so závažným zlyhávaním srdca, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

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

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

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

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

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

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

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcie spoločné pre kombináciu

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

*Pri súbežnom užívaní je potrebné zvážiť*

### *Iné antihypertenzíva*

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

### Interakcie súvisiace s amlodipínom

#### *Súbežné užívanie sa neodporúča*

##### *Grapefruit alebo grapefruitová šťava*

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

#### *Opatrnosť potrebná pri súbežnom užívaní*

##### *Inhibítory CYP3A4*

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

##### *Induktory CYP3A4 (antikonzulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, Hypericum perforatum)*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

##### *Simvastatín*

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

##### *Dantrolén (infúzia)*

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

##### *Takrolimus*

Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný s amlodipínom. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, je pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a v prípade potreby upraviť dávky takrolimu.

##### *Klaritromycín*

Klaritromycín je inhibítorom CYP3A4. Hrozí zvýšené riziko hypotenzie u pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom. Ak je amlodipín podávaný súbežne s klaritromycínom, odporúča sa pozorné sledovanie pacientov.

#### *Pri súbežnom užívaní je potrebné zvážiť*

##### *Iné*

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

## Interakcie súvisiace s valsartanom

### Súbežné užívanie sa neodporúča

#### *Lítium*

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

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

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

### Opatrnosť potrebná pri súbežnom užívaní

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

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

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

Výsledky štúdie *in vitro* s tkanivom ľudskej pečene naznačujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.

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

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

#### *Iné*

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

#### *Amlodipín*

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

#### *Valsartan*

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity

(pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

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

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

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

#### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča, sa odhaduje s interkvartilovým rozsahom 3 – 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Preto sa amlodipín/valsartan neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o vplyve na fertilitu pri kombinácii amlodipín/valsartan.

#### *Valsartan*

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkanov pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia ako maximálna odporúčaná dávka u ľudí v prepočte na mg/m<sup>2</sup> (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

#### *Amlodipín*

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pacienti užívajúci kombináciu amlodipín/valsartan majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov vziať do úvahy, že sa občas môže vyskytnúť závrat alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak majú pacienti užívajúci amlodipín závrat, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kombinácie amlodipín/valsartan bola vyhodnotená v piatich kontrolovaných klinických skúšaníach s 5 175 pacientmi, z ktorých 2 613 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom. Nasledovné

nežiaduce reakcie boli identifikované ako najčastejšie sa vyskytujúce alebo najvýraznejšie alebo najzávažnejšie: nazofaryngitída, chrípka, precitlivosť, bolesť hlavy, synkopa, ortostatická hypotenzia, edém, jamkový edém, edém tváre, periférny edém, únava, začervenanie, asténia a návaly horúčavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		amlodipín/ valsartan	amlodipín	valsartan
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída	časté	-	-
	chrípka	časté	-	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	znížený hemoglobín a hematokrit	-	-	neznáme
	leukopénia	-	veľmi zriedkavé	-
	neutropénia	-	-	neznáme
	trombocytopénia, niekedy s purpurou	-	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivosť	zriedkavé	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	menej časté	-	-
	hyperkalcémia	menej časté	-	-
	hyperglykémia	-	veľmi zriedkavé	-
	hyperlipidémia	menej časté	-	-
	hyperurikémia	menej časté	-	-
	hypokaliémia	časté	-	-
	hyponatriémia	menej časté	-	-
Psychické poruchy	depresia	-	menej časté	-
	úzkosť	zriedkavé	-	-
	nespavosť/poruchy spánku	-	menej časté	-
	kolísanie nálady	-	menej časté	-
	zmätenosť	-	zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	abnormálna koordinácia	menej časté	-	-
	závrat	menej časté	časté	-
	posturálny závrat	menej časté	-	-
	dysgeúzia	-	menej časté	-
	extrapyramídový syndróm	-	neznáme	-
	bolesť hlavy	časté	časté	-
	hypertónia	-	veľmi zriedkavé	-
	parestézia	menej časté	menej časté	-
	periférna neuropatia, neuropatia	-	veľmi zriedkavé	-
	somnolencia	menej časté	časté	-
	synkopa	-	menej časté	-
	tremor	-	menej časté	-
	hypestézia	-	menej časté	-
Poruchy oka	porucha videnia	zriedkavé	menej časté	-
	zhoršenie videnia	menej časté	menej časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	zriedkavé	menej časté	-
	vertigo	menej časté	-	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté	časté	-
	synkopa	zriedkavé	-	-
	tachykardia	menej časté	-	-



	arytmie (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	-	veľmi zriedkavé	-
	infarkt myokardu	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy ciev	začervenanie	-	časté	-
	hypotenzia	zriedkavé	menej časté	-
	ortostatická hypotenzia	menej časté	-	-
	vaskulitída	-	veľmi zriedkavé	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	menej časté	veľmi zriedkavé	menej časté
	dyspnoe	-	menej časté	-
	faryngolaryngeálna bolesť	menej časté	-	-
	rinitída	-	menej časté	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nepríjemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	menej časté	časté	menej časté
	zmena vyprázdňovania čriev	-	menej časté	-
	zápcha	menej časté	-	-
	hnačka	menej časté	menej časté	-
	sucho v ústach	menej časté	menej časté	-
	dyspepsia	-	menej časté	-
	gastritída	-	veľmi zriedkavé	-
	hyperplázia d'asien	-	veľmi zriedkavé	-
	nauzea	menej časté	časté	-
	pankreatitída	-	veľmi zriedkavé	-
vracanie	-	menej časté	-	
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, vrátane zvýšenia bilirubínu v sére	-	veľmi zriedkavé*	neznáme
	hepatitída	-	veľmi zriedkavé	-
	intrahepatálna cholestáza, ikterus	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	-	menej časté	-
	angioedém	-	veľmi zriedkavé	neznáme
	bulózna dermatitída	-	-	neznáme
	erytém	menej časté	-	-
	multiformný erytém	-	veľmi zriedkavé	-
	exantém	zriedkavé	menej časté	-
	hyperhidróza	zriedkavé	menej časté	-
	fotosenzitívna reakcia	-	menej časté	-
	pruritus	zriedkavé	menej časté	neznáme
	purpura	-	menej časté	-
	exantém	menej časté	menej časté	neznáme
	zmena farby kože	-	menej časté	-
	urtikária a iné formy exantému	-	veľmi zriedkavé	-
	exfoliatívna dermatitída	-	veľmi zriedkavé	-
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé	-
	Quinckeho edém	-	veľmi zriedkavé	-
toxická epidermálna nekrolýza	-	neznáme	-	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	menej časté	menej časté	-
	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	-
	opuch kĺbov	menej časté	-	-
	svalové kŕče	zriedkavé	menej časté	-
	myalgia	-	menej časté	neznáme
	opuch členkov	-	časté	-
	pocit ťažoby	zriedkavé	-	-
	zvýšený kreatinín v sére	-	-	neznáme

Poruchy obličiek a močových ciest	porucha močenia	-	menej časté	-
	nyktúria	-	menej časté	-
	polakizúria	zriedkavé	menej časté	-
	polyúria	zriedkavé	-	-
	zlyhanie a porucha funkcie obličiek	-	-	neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	impotencia	-	menej časté	-
	erektilná dysfunkcia	zriedkavé	-	-
	gynekomastia	-	menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	menej časté	-
	pocit nepohodlia, celková nevoľnosť	-	menej časté	-
	únava	časté	časté	menej časté
	edém tváre	časté	-	-
	začervenanie, návaly horúčavy	časté	-	-
	nekardiálna bolesť v hrudníku	-	menej časté	-
	edém	časté	časté	-
	periférny edém	časté	-	-
	bolesť	-	menej časté	-
jamkovitý edém	časté	-	-	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina draslíka v sére	-	-	neznáme
	zvýšenie telesnej hmotnosti	-	menej časté	-
	zníženie telesnej hmotnosti	-	menej časté	-

\* Najčastejšie v spojení s cholestázou.

#### Ďalšie informácie o kombinácii

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

% pacientov, u ktorých sa vyskytol periférny edém	valsartan (mg)					
	0	40	80	160	320	
amlodipín (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

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

#### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce účinky hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek (amlodipíne alebo valsartane) môžu predstavovať potenciálne nežiaduce účinky aj pri kombinácii amlodipín/valsartan, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaní alebo po uvedení na trh.

#### Amlodipín

Časté	Somnolencia, závrat, palpitácie, abdominálna bolesť, nauzea, opuch členkov.
Menej časté	Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia, tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, poruchy videnia (vrátane diplopie), tinitus, hypotenzia, dyspnoe, rinitída, vracanie, dyspepsia, alopecia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgia, svalové kŕče, bolesť, ťažkosť pri močení, zvýšená frekvencia močenia, impotencia, gynekomastia, bolesť na hrudi, celková nevoľnosť, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti.
Zriedkavé	Zmätenosť.

<i>Veľmi zriedkavé</i>	Leukopénia, trombocytopenia, alergické reakcie, hyperglykémia, zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia, infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni), vaskulitída, pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy, hepatitída, ikterus, zvýšenie hladiny hepatálnych enzýmov*, angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita.
<i>Neznáme</i>	Extrapiramídové poruchy.

\* Najčastejšie v spojení s cholestázou.

#### Valsartan

<i>Neznáme</i>	Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia, zvýšenie hladiny draslíka v sére, zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene vrátane zvýšenia sérového bilirubínu, zlyhanie a porucha funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, angioedém, myalgia, vaskulitída, precitlivosť vrátane sérovej choroby.
----------------	---

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

#### Príznaky

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

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

#### Liečba

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Amlodipín/valsartan kombinuje dve antihypertenzne pôsobiace liečivá s komplementárnymi mechanizmami regulácie krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej triedy blokátorov kalciového kanála a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II. Kombinácia týchto liečiv

má aditívny antihypertenzný účinok, znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každé liečivo samostatne.

### Amlodipín/valsartan

Kombinácia amlodipínu a valsartanu zabezpečuje aditívne zníženie krvného tlaku závislé od dávky v celom rozsahu terapeutických dávok. Antihypertenzný účinok jednorazovej dávky tejto kombinácie pretrvával 24 hodín.

#### *Klinické skúšania kontrolované placebom*

Viac ako 1 400 pacientov s hypertenziou dostávalo amlodipín/valsartan raz denne v dvoch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom. Boli do nich zaradení dospelí s miernou až stredne závažnou nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede  $\geq 95$  a  $< 110$  mmHg). Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – so zlyhávaním srdca, diabetom typu I a nedostatočne kontrolovaným diabetom typu II a anamnézou infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v priebehu jedného roka – boli vylúčení.

#### *Aktívne kontrolované klinické skúšania u pacientov nereagujúcich na monoterapiu*

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci dávkovacieho intervalu  $< 90$  mmHg, na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením tlaku krvi pri dávke 160 mg valsartanu u 75 % pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg a u 62 % pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 5 mg/160 mg v porovnaní s 53 % pacientov, ktorí ostali na dávke 160 mg valsartanu. Pridanie 10 mg a 5 mg amlodipínu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na valsartane 160 mg.

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci dávkovacieho intervalu  $< 90$  mmHg, na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením tlaku krvi pri dávke 10 mg amlodipínu u 78 % pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg v porovnaní so 67 % pacientov, ktorí ostali na amlodipíne 10 mg. Pridanie 160 mg valsartanu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 2,9/2,1 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na amlodipíne 10 mg.

Kombinácia amlodipín/valsartan sa skúmala aj v aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní so 130 pacientmi s hypertenziou s priemerným diastolickým krvným tlakom v sede  $\geq 110$  mmHg a  $< 120$  mmHg. V tomto klinickom skúšaní (východisková hodnota tlaku krvi 171/113 mmHg) znížil liečebný režim amlodipín/valsartan v dávke 5 mg/160 mg titrovanej na 10 mg/160 mg krvný tlak v sede o 36/29 mmHg v porovnaní s 32/28 mmHg pri liečebnom režime lisinoprilu/hydrochlorotiazidu v dávke 10 mg/12,5 mg titrovanej na 20 mg/12,5 mg.

Vo dvoch klinických skúšaniach s dlhodobým následným sledovaním pretrvával účinok amlodipínu/valsartanu počas jedného roka. Náhle vysadenie amlodipínu/valsartanu sa nespájalo s rýchlym vzostupom krvného tlaku.

Vek, pohlavie, rasa alebo index telesnej hmotnosti ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) neovplyvnili odpoveď na amlodipín/valsartan.

Amlodipín/valsartan sa neskúmal v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou. Valsartan sa skúmal u pacientov so stavom po infarkte myokardu a zlyhávaním srdca. Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

### Amlodipín

Liečivo amlodipín v kombinácii amlodipín/valsartan inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do srdcového svalu a hladkého svalstva ciev. Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalu a hladkého svalstva ciev závisia

od pohybu extracelulárnych vápnikových iónov do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

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

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

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

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

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

#### *Použitie u pacientov s hypertenziou*

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

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

Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: pomer rizika (RR) 0,98; 95 % IS (0,90 – 1,07), p = 0,65. Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia zlyhávania srdca (súčasť zloženého kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38; 95 % IS [1,25 – 1,52], p < 0,001). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne (RR 0,96, 95 % IS [0,89 – 1,02], p = 0,20).

#### Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptorov AT<sub>1</sub> valsartanom môžu stimulovať neblokovaný podtyp receptorov AT<sub>2</sub>, čo môže pravdepodobne vyvážiť účinok receptorov AT<sub>1</sub>. Valsartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT<sub>1</sub> receptoroch a má oveľa (asi 20 000-násobnú) vyššiu afinitu k AT<sub>1</sub> ako ku AT<sub>2</sub> receptorom.

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

Valsartan neblokuje ani sa neviaže na receptory iných hormónov alebo iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

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

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

#### Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Linearita

Amlodipín a valsartan majú lineárnu farmakokinetiku.

#### *Amlodipín/valsartan*

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

### *Amlodipín*

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

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

**Biotransformácia:** amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

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

### *Valsartan*

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

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

**Biotransformácia:** valsartan sa netransformuje vo veľkom rozsahu, lebo iba asi 20 % dávky sa nachádza vo forme metabolitov. V plazme bol zistený v nízkych koncentráciách hydroxymetabolit (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

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

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### Pediatriká populácia (mladší ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje v pediatrickej populácii.

#### Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

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

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu neovplyvňuje významne porucha funkcie obličiek. Podľa očakávania sa pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírnsu, nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

#### Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok nárast AUC približne o 40 – 60 %. V priemere je u pacientov s miernym až stredne závažným chronickým ochorením pečene expozícia valsartanu (stanovená hodnotami AUC) dvojnásobná v porovnaní so zdravými

dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). U pacientov s ochorením pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.2).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Amlodipín/valsartan

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali nasledovné nežiaduce reakcie s možným klinickým významom:

Histopatologické prejavy zápalu sliznice žalúdka sa pozorovali u samcov potkanov pri expozícii asi 1,9-krát (valsartan) a 2,6-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Pri vyšších expozíciách dochádzalo k ulcerácii a erózii žalúdočnej sliznice u samcov aj samíc. Podobné zmeny sa tiež pozorovali v skupine, v ktorej sa podával samotný valsartan (expozícia 8,5 – 11-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

Vyššia incidencia a závažnosť bazofílie/hyalinizácie renálnych tubulov, dilatácie a obličkových valcov, ako aj intersticiálny lymfocytový zápal a hypertrofia médié arteriol sa zistili pri expozícii 8 – 13-krát (valsartan) a 7 – 8-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Podobné zmeny sa našli aj v skupine so samotným valsartanom (expozícia 8,5 – 11-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu potkanov sa zaznamenali vyššie incidencie dilatovaných močovodov, malformácií *sternebrae* (segment hrudnej kosti počas vývoja) a neosifikovaných článkov predných končatín pri expozíciách asi 12-krát (valsartan) a 10-krát (amlodipín) vyšších, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Dilatované močovody sa tiež našli v skupine so samotným valsartanom (expozícia 12-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

V tejto štúdiu boli prítomné iba slabé prejavy maternálnej toxicity u gravidných samíc (stredne závažný pokles telesnej hmotnosti). Z hľadiska účinkov na vývoj predstavovala hladina bez pozorovaného účinku 3-násobok (valsartan) a 4-násobok (amlodipín) klinickej expozície (na základe AUC).

Pre jednotlivé liečivá sa nenašli dôkazy mutagenity, klastogenity alebo karcinogenity.

#### Amlodipín

##### *Reprodukčná toxikológia*

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

##### *Poškodenie fertility*

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg po prepočte na mg/m<sup>2</sup> povrchu). V inej štúdiu na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, bol v plazme zistený pokles folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermíí a počtu zrelých spermatoblastov a Sertoliho buniek.

##### *Karcinogenéza, mutagenéza*

Potkany a myši liečené amlodipínom v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, nevykazovali žiadne náznaky karcinogenity. Najvyššia dávka v miligramoch (pre myši približne rovnaká a pre potkany dvojnásobok\* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg po prepočte na mg/m<sup>2</sup> povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

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

\* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.



### Valsartan

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
manitol  
stearát horečnatý  
kroskarmelóza, sodná soľ  
povidón K25  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
laurylsíran sodný

#### Filmový obal:

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3000  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajújte pri teplote do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu fólia): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Wamlox 5 mg/80 mg: 58/0013/16-S  
Wamlox 5 mg/160 mg: 58/0014/16-S  
Wamlox 10 mg/160 mg: 58/0015/16-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. januára 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2022

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