

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Wamlox, 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Wamlox, 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Wamlox, 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Wamlox, 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 80 mg valsartaani.

Wamlox, 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

Wamlox, 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.

INN. *Valsartanum, amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Wamlox, 5 mg/80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

pruunikaskollased, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega võimalike tumedate täppidega õhukese polümeerikattega tabletid (tableti läbimõõt: 8 mm, paksus: 3 mm...4,3 mm).

Wamlox, 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

pruunikaskollased, ovaalsed, kaksikkumerad võimalike tumedate täppidega õhukese polümeerikattega tabletid (tableti mõõdud: 13 mm x 8 mm, paksus: 3,8 mm...5,4 mm).

Wamlox, 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

kahvatu-pruunikaskollased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (tableti mõõdud: 13 mm x 8 mm, paksus: 3,8 mm...5,4 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutele, kellel amlodipiini või valsartaani monoteraapia ei taga piisavat vererõhu langust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Wamlox'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Wamlox 5 mg/80 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 5

mg amlodipiini või 80 mg valsartaani eraldi kasutamisel.

Wamlox 5 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 5 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani eraldi kasutamisel.

Wamlox 10 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 10 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani eraldi kasutamisel või Wamlox 5 mg/160 mg kasutamisel.

Wamlox'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne toimeaineid fikseeritud annustes sisaldava kombinatsiooni kasutuselevõtmist on soovitatav üksikkomponentide (st amlodipiini ja valsartaani) annuse individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt otstarbekas, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Ravi mugavuse tagamiseks võib valsartaani ja amlodipiini eraldi tablettide/kapslitena saavad patsiendid üle viia toimeaineid samades annustes sisaldava Wamlox'i kasutamisele.

Erirühmad

Neerukahjustus

Puuduvad kliinilised andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel on soovitatav jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset.

Maksakahjustus

Wamlox on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Wamlox'i manustamisel maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kehtestatud. Viies sobivaid hüpertensiivseid maksakahjustusega patsiente (vt lõik 4.1) üle amlodipiini või Wamlox'i ravile, tuleb kasutada kas monoterapiana või kombinatsioonravis amlodipiini väikseimat saadaolevat annust.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakate patsientide annust suurendades tuleb olla ettevaatlik. Viies sobivaid hüpertensiooniga eakaid patsiente (vt lõik 4.1) üle amlodipiini või Wamlox'i ravile, tuleb kasutada kas monoterapiana või kombinatsioonravis amlodipiini väikseimat saadaolevat annust.

Lapsed

Wamlox'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Wamlox'i on soovitatav manustada koos vähese veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes.
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Wamlox'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia ja raskekujuline aordistenoos).
- Ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamine angiotensiin II retseptori antagonistidega on hädavajalik, tuleb patsientidel, kes plaanivad rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati ülemääraast vererõhu langust 0,4% amlodipiini/valsartaaniga ravi saanud tüsistumata hüpertensiooniga patsientidest. Aktiveeritud reniin-angiotensiini süsteemiga patsientidel (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel), kes saavad angiotensiini retseptorite blokaatoreid, võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Soovitav on selle seisundi korrigeerimine enne amlodipiini/valsartaani manustamist või hoolikas meditsiiniline jälgimine ravi alustamise ajal.

Hüpotensiooni tekkimisel amlodipiin/valsartaaniga tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

Hüperkaleemia

Kaaliumipreparaatide, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ning kaaliumisisaldust suurendava võivate ravimite (hepariin jt) kooskasutamisel tuleb olla ettevaatlik ning jälgida sagedasti kaaliumi taset.

Neeruarteri stenoos

Amlodipiini/valsartaani tuleks hüpertensiooni ravis kasutada ettevaatusega ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru puhul stenoosiga patsientidel, kuna vere kusihaape ja seerumi kreatiniini tase võivad sellistel patsientidel tõusta.

Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid amlodipiini/valsartaani kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Amlodipiini/valsartaani manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele tuleb olla eriti ettevaatlik.

Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR >30 ml/min/1,73 m²) ei ole vaja amlodipiini/valsartaani annust muuta. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel soovitatakse jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi.

Angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on esinenud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele paistetust. Mõnedel nendest patsientidest oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas AKE inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb amlodipiini/valsartaani kasutamine koheselt lõpetada ja seda ei tohi uuesti määrata.

Südamepuudulikkus/varasem müokardiinfarkt

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi AKE inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul. Südamepuudulikkuse või varasema müokardiinfarktiga patsientide läbivaatuse hulka peab alati kuuluma neerufunktsiooni hindamine.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheelilise etioloogiaga NYHA (*New York Heart Association Classification*, New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsioon) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Kaltsiumkanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse riski.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema mitraalklapi stenoosi või olulise, kuid mitte raske aordi stenoosiga patsientide ravimisel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja ARB-e ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Wamlox'i ei ole uuritud teistel patsientidel kui hüpertensioonihäiged.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonile iseloomulikud koostoimed

Koostoimete uuringuid amlodipiini/valsartaani ja teiste ravimitega ei ole läbi viidud.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Sageli kasutatavad antihüpertensiivsed ravimid (nt alfablokaatorid, diureetikumid) ja muud ravimid, mille kasutamisel võib esineda hüpotensiivne kõrvaltoime (nt tritsüklilised antidepressandid, prostata healoomulise hüperplaasia raviks kasutatavad alfablokaatorid) võivad suurendada kombinatsioonravimi antihüpertensiivset toimet.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Greipfruut või greipfruudimahl

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad (antikonvulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Simvastatiin

Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg ööpäevas.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomalise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomalise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

Takroliimus

Amlodipiiniga koosmanustamisel on risk takroliimuse taseme suurenemiseks veres. Et vältida takroliimuse mürgistust, peab takroliimusega ravitaval patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimuse taset veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

Klaritromütsiin

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Muud

Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini,

varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikas.

Valsartaaniga seotud koostoimed

Samaaegset kasutamist ei soovitata

Liitium

AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptori antagonistide, sealhulgas valsartaani ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Seetõttu, samaaegse kasutamise korral on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine. Kui samaaegselt kasutatakse ka diureetikumi, võib eeldada liitiumimürgistuse riski suurenemist amlodipiini/valsartaaniga.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained

Kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamisel koos valsartaaniga on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (>3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d

Angiotensiin II antagonistide samaaegsel manustamisel koos MSPVA-dega võib antihüpertensiivne toime väheneda. Lisaks sellele võib angiotensiin II antagonistide ja MSPVA-de samaaegsel kasutamisel suurendada neerufunktsiooni languse ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemise risk. Seetõttu on ravi alguses vajalik neerufunktsiooni jälgimine, samuti patsiendi piisav hüdratsioon.

Tagasihaarde transporteri inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporteri inhibiitorid (ritonaviir)

Inimese maksakoel läbi viidud *in vitro* uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARB-ide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS-i kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARB-ide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muud

Valsartaani monoterapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainetega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult juhul, kui puudub ohutum alternatiiv ja kui haiguse endaga kaasneb suurem oht emale ja lootele.

Valsartaan

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi AIIRA-dega on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul, kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi AIIRA-dega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-de kasutamine on aset leidnud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav ultraheliuuringul kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Seetõttu ei soovitata amlodipiini/valsartaani imetamise ajal kasutada ning tuleb üle minna alternatiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu või enneaegselt sündinud lapse imetamise korral.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud amlodipiini/valsartaaniga.

Valsartaan

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduktioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg ööpäevas ja 60 kg-st patsienti).

Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peaosas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati ebasoodsaid toimeid isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiini/valsartaani kasutavad patsiendid peavad autojuhtimisel või masinate käsitsemisel arvestama, et mõnikord võib tekkida pearinglus või väsimus.

Amlodipiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui amlodipiini võtval patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib see mõjutada reaktsioonivõimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Amlodipiini/valsartaani ohutust on hinnatud viies kontrolliga kliinilises uuringus, kus osales 5175 patsienti, kellest 2613 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiiniga. Järgmised kõrvaltoimed leiti olevat kõige sagedamini esinevad või kõige olulisemad või raskemad: nasofarüngiit, gripp, ülitundlikkus, peavalu, minestus, ortostaatiline hüpotensioon, tursed, pehme turse, näo turse, perifeersed tursed, väsimus, õhetus, asteenia ja kuumahood.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus | | |
|--------------------------------------|---|---------------------------|------------|------------|
| | | Amlodipiin/ valsartaan | Amlodipiin | Valsartaan |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Nasofarüngiit | Sage | - | - |
| | Griip | Sage | - | - |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Hemoglobiini sisalduse ja hematokriti langus | - | - | Teadmata |
| | Leukopeenia | - | Väga harv | - |
| | Neutropeenia | - | - | Teadmata |
| | Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga | - | Väga harv | Teadmata |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkus | Harv | Väga harv | Teadmata |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Anoreksia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Hüperkaltseemia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Hüperglükeemia | - | Väga harv | - |
| | Hüperlipideemia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Hüperurikeemia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Hüpokaleemia | Sage | - | - |
| | Hüponatreemia | Aeg-ajalt | - | - |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | - | Aeg-ajalt | - |
| | Ärevus | Harv | - | - |
| | Unetus/unehäired | - | Aeg-ajalt | - |
| | Meeleolu muutused | - | Aeg-ajalt | - |
| | Segasus seisund | - | Harv | - |
| Närvisüsteemi häired | Koordinatsioonihäired | Aeg-ajalt | - | - |
| | Pearinglus | Aeg-ajalt | Sage | - |
| | Posturaalne pearinglus | Aeg-ajalt | - | - |
| | Maitsehäire | - | Aeg-ajalt | - |
| | Ekstrapüramidaalne sündroom | - | Teadmata | - |
| | Peavalu | Sage | Sage | - |
| | Hüpertoonია | - | Väga harv | - |
| | Paresteesia | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| | Perifeerne neuropaatia, neuropaatia | - | Väga harv | - |
| | Somnolentsus | Aeg-ajalt | Sage | - |
| | Minestus | - | Aeg-ajalt | - |
| | Tremor | - | Aeg-ajalt | - |
| | Hüpesteesia | - | Aeg-ajalt | - |
| | Silma kahjustused | Nägemishäire | Harv | Aeg-ajalt |
| Nägemiskahjustus | | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | Tinnitus | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Vertiigo | Aeg-ajalt | - | Aeg-ajalt |

| | | | | |
|--|---|-----------|------------|-----------|
| Südame häired | Südamepekslemine | Aeg-ajalt | Sage | - |
| | Minestus | Harv | - | - |
| | Tahhükardia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Arütmiaid (k a bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus) | - | Väga harv | - |
| | Müokardiinfarkt | - | Väga harv | - |
| Vaskulaarsed häired | Õhetus | - | Sage | - |
| | Hüpotensioon | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Ortostaatiline hüpotensioon | Aeg-ajalt | - | - |
| | Vaskuliit | - | Väga harv | Teadmata |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Köha | Aeg-ajalt | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Hingeldus | - | Aeg-ajalt | - |
| | Farüngolarüingeaalne valu | Aeg-ajalt | - | - |
| | Riniit | - | Aeg-ajalt | - |
| Seedetrakti häired | Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu | Aeg-ajalt | Sage | Aeg-ajalt |
| | Sooletegevuse muutused | - | Aeg-ajalt | - |
| | Kõhukinnisus | Aeg-ajalt | - | - |
| | Kõhulahtisus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| | Suukuivus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| | Düspepsia | - | Aeg-ajalt | - |
| | Gastriit | - | Väga harv | - |
| | Igemete hüperplaasia | - | Väga harv | - |
| | Iiveldus | Aeg-ajalt | Sage | - |
| | Pankreatiit | - | Väga harv | - |
| | Oksendamine | - | Aeg-ajalt | - |
| Maksa ja sapiteede häired | Maksaensüümide aktiivsuse tõus, sh vere bilirubiinisalduse tõus | - | Väga harv* | Teadmata |
| | Hepatiit | - | Väga harv | - |
| | Intrahepaatiline kolestaas, ikterus | - | Väga harv | - |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Alopeetsia | - | Aeg-ajalt | - |
| | Angioödeem | - | Väga harv | Teadmata |
| | Bulloosne dermatiit | - | - | Teadmata |
| | Erüteem | Aeg-ajalt | - | - |
| | Multiformne erüteem | - | Väga harv | - |
| | Eksanteem | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Liighigistus | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Valgustundlikkusreaktsioon | - | Aeg-ajalt | - |
| | Sügelus | Harv | Aeg-ajalt | Teadmata |
| | Purpur | - | Aeg-ajalt | - |
| | Lööve | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | Teadmata |
| | Naha värvuse muutus | - | Aeg-ajalt | - |
| | Urtikaaria ja teised lööbevormid | - | Väga harv | - |
| | Eksfoliatiivne dermatiit | - | Väga harv | - |
| | Stevensi-Johnsoni sündroom | - | Väga harv | - |
| Quincke'i ödeem | - | Väga harv | - | |
| Toksiline epidermaalne nekrolüüs | - | Teadmata | - | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Liigesvalu | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| | Seljavalu | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| | Liigeste turse | Aeg-ajalt | - | - |
| | Lihasspasm | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Lihasevalu | - | Aeg-ajalt | Teadmata |
| | Pahkluuide turse | - | Sage | - |

| | | | | |
|---|----------------------------------|------|-----------|-----------|
| | Raskustunne | Harv | - | - |
| Neerude ja kuseteede häired | Seerumi kreatiniinitaseme tõus | - | - | Teadmata |
| | Urineerimishäired | - | Aeg-ajalt | - |
| | Nüktuuria | - | Aeg-ajalt | - |
| | Pollakisuuria | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Polüuuria | Harv | - | - |
| | Neerupuudulikkus ja -kahjustus | - | - | Teadmata |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Impotentsus | - | Aeg-ajalt | - |
| | Ereksioonihäired | Harv | - | - |
| | Günekomastia | - | Aeg-ajalt | - |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia | Sage | Aeg-ajalt | - |
| | Ebamugavustunne, halb enesetunne | - | Aeg-ajalt | - |
| | Väsimus | Sage | Sage | Aeg-ajalt |
| | Näo turse | Sage | - | - |
| | Õhetus, kuumahood | Sage | - | - |
| | Mittekardiaalne rindkerevalu | - | Aeg-ajalt | - |
| | Tursed | Sage | Sage | - |
| | Perifeersed tursed | Sage | - | - |
| | Valu | - | Aeg-ajalt | - |
| | Pehme turse | Sage | - | - |
| Uuringud | Seerumi kaaliumisisalduse tõus | - | - | Teadmata |
| | Kehakaalu tõus | - | Aeg-ajalt | - |
| | Kehakaalu langus | - | Aeg-ajalt | - |

* Enamasti seotud kolestaasiga

Lisainformatsioon kombinatsiooni kohta

Amlodipiini teadaolev kõrvaltoime, perifeerne turse, esines amlodipiini/valsartaani kombinatsiooni kasutamisel üldiselt vähemal määral kui ainult amlodipiini kasutamisel. Topeltpimedates kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli perifeerse turse esinemissagedus annuse alusel järgmine:

| % patsientidest, kellel esines perifeerne turse | | Valsartaan (mg) | | | | |
|---|-----|-----------------|-----|-----|-----|------|
| | | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| Amlodipiin (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 |

Keskmiselt esines perifeerset turset amlodipiini/valsartaani kombinatsiooni kõikide annuste kasutamisel 5,1% patsientidest.

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Üksikkomponentide puhul (amlodipiin või valsartaan) eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka amlodipiini/valsartaani võimalikeks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

| <u>Amlodipiin</u> | |
|-------------------|--|
| <i>Sage</i> | Unisus, pearinglus, südamepekslemine, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse. |
| <i>Aeg-ajalt</i> | Unetus, meeleoluhäired (sh ärevus), depressioon, treemor, düsgeusia, minestus, hüpsteesia, nägemishäired (sh diploopia), tinnitus, hüpotensioon, düspnoe, nohu, oksendamise, düspepsia, alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liighigistamine, pruritus, eksanteem, lihasevalu, lihaskrambid, valu, urineerimishäired, suurenenud urineerimissagedus, impotentsus, günekomastia, valu rinnus, halb enesetunne, kehakaalu tõus, kehakaalu langus. |
| <i>Harv</i> | Segasusseisund. |

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>Väga harv</i> | Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, allergilised reaktsioonid, hüperglükeemia, hüpertoonia, perifeerne neuropaatia, müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia), vaskuliit, pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia, hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*, angioödeem, multiformne erüteem, nõgestõbi, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, fotosensitiivsus. |
| <i>Teadmata</i> | Ekstrapüramidaalne häire. |
| * enamasti seotud kolestaasiga | |
| <u>Valsartaan</u> | |
| <i>Teadmata</i> | Hemoglobiinisalduse langus, hematokriti langus, neutropeenia, trombotsütopeenia, kaaliumi sisalduse suurenemine seerumis, maksaensüümide aktiivsuse tõus, sh bilirubiini tõus seerumis, neerupuudulikkus ja neerukahjustus, seerumi kreatiniini tõus, angioödeem, lihasevalu, vaskuliit, ülitundlikkus, sh seerumtõbi. |

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Amlodipiini/valsartaani üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Kirjeldatud on väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sh surmaga lõppevat šokki.

Ravi

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini sisse võtmist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiini/valsartaani üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sage monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisine manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

Valsartaan ja amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsi teel eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II retseptori blokaatorite kombinatsioonid, angiotensiin II retseptori blokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB01.

Amlodipiin/valsartaan sisaldab kahte antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toimemehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II retseptori blokaatorite ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime, mille tulemusena saavutatakse suurem vererõhu langus kui kummagi ravimi eraldi kasutamisel.

Amlodipiin/valsartaan

Amlodipiini ja valsartaani kombinatsioon viib vererõhu annusega seotud täiendava languseni kogu terapeutilise annusevahemiku lõikes. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsib 24 tundi.

Platseebokontrolliga uuringud

Kahes platseebokontrolliga uuringus said amlodipiini/valsartaani üks kord ööpäevas üle 1400 hüpertensiooniga patsiendi. Uuringusse kaasati kerge kuni mõõduka tüsistumata arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk ≥ 95 ja < 110 mmHg). Uuringusse ei kaasatud kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiente - südamepuudulikkus, I tüüpi diabeet ja halvasti ravile alluv II tüüpi diabeet ning anamneesis viimase aasta jooksul esinenud müokardiinfarkt või insult.

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringud patsientidel, kes ei saavutanud ravivastust monoterapiaga kasutamisel

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk < 90 mmHg uuringu lõppedes) 75% amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest ja 62% amlodipiini/valsartaani 5 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 160 mg valsartaani kasutamisel) võrreldes 53%-ga patsientide seas, kes jätkasid valsartaani 160 mg annuse kasutamist. Amlodipiini 10 mg ja 5 mg lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg võrra võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 160 mg valsartaani võtmist.

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk < 90 mmHg uuringu lõppedes) 78% amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 10 mg amlodipiini kasutamisel) võrreldes 67%-ga patsientide seas, kes jätkasid 10 mg amlodipiini kasutamist. 160 mg valsartaani lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 2,9/2,1 mmHg võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 10 mg amlodipiini võtmist.

Amlodipiini/valsartaani uuriti ka aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus osales 130 hüpertensiivset patsienti keskmise istuvas asendis mõõdetud diastoolse vererõhuga ≥ 110 mmHg ja < 120 mmHg. Selles uuringus (vererõhu algväärtus 171/113 mmHg) viis amlodipiini/valsartaani manustamine (esialgu annuses 5 mg/160 mg, mida suurendati 10 mg/160 mg-ni) istuvas asendis mõõdetud vererõhu languseni 36/29 mmHg võrra. Võrdlusravimi lisinopriili/hüdroklorotiasiidi (esialgu annuses 10 mg/12,5 mg, mida suurendati 20 mg/12,5 mg-ni) puhul täheldatud vererõhu langus oli 32/28 mmHg.

Kahes pikaajalises jätku-uuringus püsib amlodipiini/valsartaani toime ühe aasta jooksul. Amlodipiin/valsartaan ravi järsk lõpetamine ei kutsu esile vererõhu kiiret tõusu.

Vanus, sugu, rass või kehamassi indeks (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) ei mõjutanud amlodipiini/valsartaani ravile reageerimist.

Amlodipiini/valsartaani ei ole uuritud teistel kui hüpertensiooniga patsientidel. Valsartaani on uuritud müokardiinfarkti järgselt ja südamepuudulikkusega patsientidel. Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haiguse korral.

Amlodipiin

Amlodipiini/valsartaani amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed

näitavad, et amlodipiin seondub nii dihidropüridiini kui mitte-dihidropüridiini seandumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta dP/dt -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotropset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atriuventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentooside ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat või vanemad ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2.tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks kombineeritud tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepõrgarteritõbi või mittefataalne müokardiinfarkt. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07), $p = 0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall [1,25...1,52], $p < 0,001$). Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96, 95% usaldusintervall (0,89...1,02), $p = 0,20$.

Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT_1 -retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT_1 -retseptorite blokaadile järgnev

angiotensiin II sisalduse suurenemine plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptoritele ja tal on tunduvalt (ligikaudu 20000 korda) suurem afiinsus AT₁-retseptorite suhtes kui AT₂-retseptorite suhtes.

Valsartaan ei inhibeerigi angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lagundab bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiini konverteerivale ensüümile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid köha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva köha esinemissagedus märkimisväärselt ($p < 0,05$) väiksem kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% vs 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel oli anamneesis AKE inhibiitorravi ajal esinenud kuiv köha, tekkis köha 19,5% valsartaani saanud patsientidest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5%-ga AKE inhibiitorit saanud patsientidel ($p < 0,05$). Valsartaan ei seondu ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ioonkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime 24 tunni jooksul. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabub maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga ja püsib pikaajalise ravi ajal. Valsartaani ravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögi-hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvalnähte.

Muud: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] ja VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) uuriti kombinatsioonravi AKE inhibiitori ja ARB-iga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja ARB-ide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja ARB-e ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel (vt lõik 4.4).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või ARB-iga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu.

Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lineaarsus

Amlodipiinil ja valsartaanil on lineaarne farmakokineetika.

Amlodipiin/valsartaan

Pärast amlodipiini/valsartaani suukaudset manustamist saabub valsartaani ja amlodipiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas vastavalt 3 ja 6...8 tunni möödudes. Amlodipiini/valsartaani imendumise kiirus ja ulatus on samaväärsed eraldi tablettidena manustatud valsartaani ja amlodipiini biosaadavusega.

Amlodipiin

Imendumine: Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

Jaotumine: Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist on seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon: Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine: Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast pidevat manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

Valsartaan

Imendumine: Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmise absoluutne biosaadavus on 23%. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani eksoptsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 50%, kuigi alates ligikaudu 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

Jaotumine: Veenisisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon: Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult ligikaudu 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Eritumine: Valsartaanil on multieksponentsiaalne kineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ t ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 t). Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest). Pärast veenisisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Patsientide erigrupid

Lapsed (alla 18-aastased)

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg on noortel ja eakatel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens

moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksakahjustusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Maksahaigusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amlodipiin/valsartaan

Võimaliku kliinilise tähtsusega loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed olid järgmised:

Isastel rottidel täheldati näarmelise mao põletiku patohistoloogilisi tunnuseid annuste puhul, mis olid ligikaudu 1,9 (valsartaan) ja 2,6 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Suuremate annuste puhul täheldati nii emastel kui isastel rottidel maolimaskestast haavandeid ja erosioone. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Neerude tubulaarse basofiilia/hüalinisatsiooni, dilatatsiooni ja silindrite, samuti lümfotsütaarse interstitsiaalse põletiku ja arterioolide mediaalse hüpertroofia esinemissageduse ja raskuse suurenemist täheldati annuste puhul, mis olid 8...13 (valsartaan) ja 7...8 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Embrüo/loote arengu uuringus rottidel täheldati kusejuha laienemist, rinnakulülide väärarenguid ja esikäpa luustumata faalankseid sagedamini annuste puhul, mis olid ligikaudu 12 (valsartaan) ja 10 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Kusejuhade laienemist täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 12 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg). Selles uuringus täheldati vaid minimaalseid emaslooma mürgistuse tunnuseid (mõõdukas kehakaalu langus). Mõju arengule puudus kliinilisest ekspositsioonist (põhineb AUC-1) 3 (valsartaan) ja 4 (amlodipiin) korda suuremate väärtuste puhul.

Üksikkomponentide puhul ei ole täheldatud mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet.

Amlodipiin

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmsid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) poegimise edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutogenees

Kahe aasta vältel amlodipiini (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) söödaga saanud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse

tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtuvalt 50 kg kaaluvast patsiendist.

Valsartaan

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg ööpäevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnis järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m² alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg ööpäevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehamassi kg kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene vere urealämmastiku sisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ning basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200 ja 600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m² alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg ööpäevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid võrreldavatel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, sealhulgas vere urealämmastiku ja kreatiniinisalduse suurenemine.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Mannitool

Magneesiumstearaat

Naatriumkroskarmelloos

Povidoon K25

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumlaurüülsulfaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3000

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg/80 mg: 902816
5 mg/160 mg: 902916
10 mg/160 mg: 903016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.02.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2021