

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Wamlox, 5 mg/320 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Wamlox, 10 mg/320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Wamlox, 5 mg/320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 320 mg valsartaani.

Wamlox, 10 mg/320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 320 mg valsartaani.

INN. *Amlodipinum, valsartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Wamlox, 5 mg/320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid, kapslikujulised, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (tableti mõõdud: 16 mm x 8,5 mm, paksus: 5,5 mm...7,5 mm).

Wamlox, 10 mg/320 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunikaskollased, kapslikujulised, kaksikkumerad võimalike tumedate täppidega õhukese polümeerikattega tabletid (tableti mõõdud: 16 mm x 8,5 mm, paksus: 5,8 mm...7,8 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni vahetusravimina täiskasvanutel, kelle vererõhk on piisavalt kontrollitud valsartaani ja amlodipiiniga, kuid võetuna samaaegselt eraldi tablettidena kombinatsioonravimi samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Wamlox'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks. Enne toimeaineid fikseeritud annustes sisaldava kombinatsiooni kasutuselevõtmist on soovitatav üksikkomponentide (st amlodipiini ja valsartaani) annuse individuaalne tiitrimine.

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

Neerukahjustus

Täiskasvanud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on > 10 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik. Amlodipiin ei ole dialüüsitarviline (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg. Suuremate valsartaani koguste tõttu ei ole Wamlox soovitatav ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kehtestatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakatele kehtivad tavalised annustamissoovitused.

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne. Wamlox'i võib võtta koos toiduga või ilma. Wamlox'i on soovitatav manustada koos vähesese veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 raske 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, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Raskekujulise naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel, nt kes saavad diureetikume suurtes annustes, võib valsartaaniga ravi alustamisel harvadel juhtudel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Organismi naatriumi- ja/või vedelikuvaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist valsartaaniga, nt vähendada diureetikumi annust.

Hüperkaleemia

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

Neeruarteri stenoos

Amlodipiini/valsartaani tuleb hüpertensiooni ravis kasutada ettevaatusega ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru puhul stenoosiga patsientidel, kuna vere kusihappe ja seerumi kreatiniini tase võivad sellistel patsientidel tõusta. Patsientidel, kes saavad raviks amlodipiini/valsartaani, on soovitatav neerufunktsiooni jälgimine.

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.

Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg. Suuremate valsartaani koguste tõttu ei ole Wamlox soovitatav ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Wamlox on vastunäidustatud raske maksakahjustusega, biliaarse tsirroosi või kolestaasiga patsientidel (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Praegu puudub valsartaani ohutu kasutamise kogemus patsientidel kreatiniini kliirensiga < 10 ml/min ja dialüüsi saavatel patsientidel, mistõttu peab nendel patsientidel valsartaani kasutama ettevaatusega. Täiskasvanud patsientidel kreatiniini kliirensiga > 10 ml/min ei ole vaja annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsientidel või amlodipiini kasutada tavalistes annustes. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsita (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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 patsientidel oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas ACE 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 ACE 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 mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (New York Heart Association Classification, New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) 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 ettevaatusega 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, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide 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 angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Wamlox'i ei ole uuritud teistel patsientidel kui hüpertensioonihaigetel.

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, st on 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 teised 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 tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaaasi

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

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, liht-naistepuna) puhul.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini mitme 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 virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomalise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomalise hüpertermia raviv vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

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.

Imetajate rapamütsiini märklaua (Mechanistic Target of Rapamycin, mTOR) inhibiitorid

mTOR inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Muud

Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiini monoteraapiaga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ja 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.

Tagasihaaret vahendavad transporterite inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporterite inhibiitorid (ritonaviir)

Inimese maksakoel läbi viidud *in vitro* uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporterite MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni. Tuleb rakendada asjakohast ettevaatlikkust kui alustatakse või lõpetatakse nende ravimite koosmanustamist.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad angiotensiin II retseptori antagonistide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS-i kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide 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 ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenoolool, 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) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) 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, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest

trimestrist, tuleb ultraheliuuringul kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagonistide, 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. Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad, seetõttu ei ole soovitatav Wamlox'i kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud amlodipiini/valsartaaniga.

Valsartaan

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduksioonile 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 spermatoosidide peaosas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati ebasoodsaid toimeid isasloomal viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Amlodipiini/valsartaani kasutavad patsiendid peavad autojuhtimisel või masinate käsitsemisel arvestama, et mõnikord võib esineda pearinglust, peavalu, väsimust või iiveldust, mis võib 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/valsa rtaan | Amlodipiin | Valsartaan |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Nasofarüngiit | Sage | - | - |
| | Gripp | 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 | - | Teadmata |
| | Hüperkaltseemia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Hüperglükeemia | - | Väga harv | - |
| | Hüperlipideemia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Hüperurikeemia | Aeg-ajalt | - | - |
| | Hüpokaleemia | Sage | - | - |
| | Hüponatreemia | Aeg-ajalt | - | - |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | - | Aeg-ajalt | - |
| | Ärevus | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Unetus/nehäired | - | Aeg-ajalt | - |
| | Meeleolu muutused | - | Aeg-ajalt | - |
| | Segasusseisund | - | Harv | - |
| Närvisüsteemi häired | Koordinatsioonihäired | Aeg-ajalt | - | - |
| | Pearinglus | Aeg-ajalt | Sage | - |
| | Posturaalne peeringlus | 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 | - |
| | Treemor | - | 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 | Aeg-ajalt | - |
| | 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 | Kõha | Aeg-ajalt | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Hingeldus | - | Aeg-ajalt | - |
| | Kurguvalu | 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 | - |
| | Suurenenud higistamine | 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 | - |
| | Toksiline epidermaalne nekrolüüs | - | Teadmata | - |
| | Urtikaaria ja teised lööbevormid | - | Väga harv | - |
| | Eksfoliatiivne dermatiit | - | Väga harv | - |
| | Stevensi-Johnsoni sündroom | - | Väga harv | - |
| Quincke'i ödeem | - | Väga harv | - | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Liigesvalu | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| | Seljavalu | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt | - |
| | Liigese turse | Aeg-ajalt | - | - |
| | Lihasspasm | Harv | Aeg-ajalt | - |
| | Lihasevalu | - | Aeg-ajalt | Teadmata |
| | Pahklude turse | - | Sage | - |
| | Raskustunne | Harv | - | - |
| Neerude ja kuseteede häired | Seerumi kreatiiniitaseme 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 | - |
| | Erektsioonihäired | Harv | - | - |
| | Günekomiastia | - | Aeg-ajalt | - |
| Üldised häired ja manustamiskoha | Asteenia | Sage | Aeg-ajalt | - |
| | Ebamugavustunne, halb | - | Aeg-ajalt | - |

| | | | | |
|--------------|--------------------------------|------|-----------|-----------|
| reaktsioonid | enesetunne | | | |
| | 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.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Amlodipiini/valsartaani üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhilised sümptomid on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega, teadvuse nõrgenemine, vereringe kollaps ja/või šokk. 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. Aktiivsöe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist 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 antagonistide kombinatsioonid, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB01.

Amlodipiin

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis 24 tunni vältel. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

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 atrioventrikulaarset ülejuhet. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-secure 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 medikamentoosseid 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 ja vanemad ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepärgearteritõve 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 südamepärgearteritõbi või mittefataalne müokardiinfarkt. Puudus oluline erinevus esimeses 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

Toimemehhanism

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet AT₁-retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-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 inhibeerii 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 seendu ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ioonkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Farmakodünaamilised toimed

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 saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga ja püsis pikaajalise ravi ajal. Valsartaanravi järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögi-hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvalnähte.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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 angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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 angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide 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 angiotensiin II retseptori antagonistiga 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 neerufunktsiooni 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 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 ekspositsioon (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 veenisest 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 sabumise 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). Wamlox on vastunäidustatud maksakahjustusega, biliaarse tsirroosiga või kolestaasiga patsientidel ja seda ei soovitata ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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/m^2 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 prekliinilised 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 hiline mine (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/m^2 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 uurealämmastiku sisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ning basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg ööpäevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m^2 alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg ööpäevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid võrreldavatel annustel sarnased muutused, kuigi tõsisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, sealhulgas vere uurealämmastiku 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 (tüüp 200)
Mannitool
Magneesiumstearaat
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon K25
Koloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumlaurüülsulfaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol - osaliselt hüdrolüüsitud
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172) – ainult 5 mg/320 mg tablettides

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 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Perforeeritud üksikannuseline blister (OPA/Alu/PVC-Alu): 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tablett 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
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg/320 mg: 979619

10 mg/320 mg: 979719

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2019