

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exforge 5 mg/80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz 80 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Ciemnożółta, okrągła tabletki powlekana o ściętych brzegach, z wytłoczonymi literami „NVR” po jednej stronie oraz „NV” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Exforge jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Exforge to 1 tabletki na dobę.

Produkt Exforge 5 mg/80 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny 5 mg lub walsartanu 80 mg w monoterapii.

Produkt Exforge może być przyjmowany z jedzeniem lub bez. Zaleca się, by produkt Exforge przyjmować z pewną ilością wody.

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki składników (tj. amlodypiny oraz walsartanu). O ile to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Dla wygody, pacjenci przyjmujący walsartan i amlodypinę w postaci oddzielnych tabletek/kapsułek mogą otrzymywać produkt Exforge zawierający te same dawki składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Exforge u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zaporowymi zaburzeniami dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Przy zwiększaniu dawki u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Exforge nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) oraz pacjenci dializowani.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo, u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonym za pomocą produktu Exforge obserwowano znaczne niedociśnienie. U pacjentów z uaktywnionym układem renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących leki blokujące receptory dla angiotensyny, może wystąpić niedociśnienie objawowe. Zaleca się wyrównanie tego stanu przed podaniem produktu Exforge lub ścisłą obserwację pacjenta na początku leczenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie związane z leczeniem produktem Exforge, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

Przy równoczesnym stosowaniu preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas, lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.), należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Exforge u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

Przeszczep nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania produktu Exforge u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią, podczas gdy amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Należy zachować szczególną ostrożność podając Exforge pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka wynosi 80 mg walsartanu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Exforge u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m²). W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest zaburzony przez chorobę podstawową.

Niewydolność serca

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można oczekiwać zmian czynności nerek u osób podatnych. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptorów angiotensyny, było związane z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek i (lub) śmiercią. Podobne wyniki zgłaszano odnośnie walsartanu.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z amlodypiną podawaną pacjentom z niewydolnością serca stopnia III i IV według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association Classification) o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane z częstszymi doniesieniami o obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej.

Exforge nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z amlodypiną

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Badanie u pacjentów w podeszłym wieku wykazało, że diltiazem hamuje metabolizm amlodypiny, prawdopodobnie poprzez CYP3A4 (stężenie w osoczu wzrasta o około 50%, a działanie amlodypiny nasila się). Nie można wykluczyć możliwości, że silniejsze inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w stopniu większym niż diltiazem.

Induktory CYP3A4 (leki przeciwdrgawkowe [np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego)

Jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszonych stężeń amlodypiny w osoczu. Wskazana jest obserwacja kliniczna, z ewentualnym dostosowaniem dawki amlodypiny na czas leczenia induktorem CYP3A4 i po jego odstawieniu.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne

Amlodypina stosowana w monoterapii była bezpiecznie podawana jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE, azotanami o przedłużonym działaniu, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sylденаfilem, lekami zobojętniającymi (żel z wodorotlenkiem glinu, wodorotlenek magnezu, symetikon), cymetydyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Interakcje związane z walsartanem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Lit

Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Pomimo braku doświadczenia odnośnie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, skojarzenie to nie jest zalecane. Jeżeli istnieje potrzeba takiego leczenia skojarzonego, zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeżeli w skojarzeniu z walsartanem przepisany jest produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

Ostrożność konieczna podczas jednoczesnego stosowania

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ, może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Co więcej, równoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inne

W monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, glibenklamidem.

Interakcje wspólne dla skojarzenia obu substancji czynnych

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące interakcji pomiędzy Exforge i innymi produktami leczniczymi.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze, które mogą powodować działania niepożądane polegające na obniżeniu ciśnienia krwi (np. trójpięścienniki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać działanie leku złożonego obniżające ciśnienie krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Exforge nie wolno stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Przed planowaną ciążą należy przejść na odpowiednie leczenie alternatywne. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy przerwać stosowanie Exforge, tak szybko jak to możliwe. Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania Exforge u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wskazują, że lek złożony zawierający walsartan i amlodypinę jest toksyczny dla układu rozrodczego w sposób, który został opisany dla walsartanu i innych antagonistów receptora dla angiotensyny II (patrz punkt 5.3). Stosowanie Exforge jest przeciwwskazane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3). Substancje działające na układ renina-angiotensyna, stosowane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży mogą powodować uszkodzenia (niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, skąpomocz, i/lub bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego) oraz śmierć płodów i noworodków. Odnotowano również przypadki niedorozwoju płuc, anomalii twarzy i skrócenia kończyn. Dane oparte na ograniczonej liczbie ciąż narażonych na działanie amlodypiny i innych antagonistów receptora wapniowego wskazują na brak działań niepożądanych dotyczących zdrowia płodu. Może jednak zaistnieć ryzyko przedłużonego porodu. W przypadku narażenia na działanie Exforge począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolę czynności nerek i czaszki za pomocą ultradźwięków. Niemowlęta narażone na działanie antagonistów receptora dla angiotensyny II *in-utero* powinny być bacznie obserwowane pod kątem niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkalemii.

Nie wiadomo, czy walsartan i (lub) amlodypina są wydzielane z mlekiem matki. Walsartan był wydzielany z mlekiem karmiących szczurów. Ze względu na potencjalne działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią, należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie leku, uwzględniając znaczenie tego leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu Exforge oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane uporządkowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Częstoskurcz, kołatanie serca
Rzadko: Omdlenie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy
Niezbyt często: Zawroty głowy, senność, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy
Rzadko: Szum uszny

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Kaszel, ból gardła i krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, nudności, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Częstomocz, wielomocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Wysypka, rumień
Rzadko: Nadmierne pocenie się, wykwity, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Obrzęki stawów, ból pleców, ból stawów
Rzadko: Skurcze mięśni, uczucie ciężkości

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie części nosowej gardła, grypa

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Niedociśnienie ortostatyczne
Rzadko: Niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Obrzęki, obrzęki tworzące dołek przy ucisku, obrzęki twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, napadowe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, uderzenia gorąca

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: Zaburzenia erekcji

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Niepokój

Dodatkowe informacje na temat leku złożonego

Obrzęki obwodowe, znane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano na ogół rzadziej u pacjentów otrzymujących lek złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących samą amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania obrzęków obwodowych była następująca:

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	n.d	n.d	9,0	9,5

Średnia częstość występowania obrzęków obwodowych po równomiernym rozłożeniu na wszystkie dawki wynosiła 5,1% dla leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, opisane wcześniej dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Exforge, nawet, jeśli nie występowały one w badaniach klinicznych dotyczących tego produktu.

Amlodypina

Inne dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z amlodypiną w monoterapii, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem badanym, były następujące:

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były wymioty. Rzadziej obserwowano: łysienie, zmiany rytmu wypróżnień, niestrawność, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, ginekomastię, hiperglikemię, impotencję, częste oddawanie moczu, leukopenię, złe samopoczucie, zmiany nastroju, bóle mięśni, neuropatię obwodową, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, małopłytkowość, zapalenie naczyń, obrzęk naczynioruchowy i rumień wielopostaciowy. Mogą wystąpić: ból dławicowy, żółtaczka cholestatyczna, wzrost aktywności AspAT i AlAT, plamica, wysypka i świąd.

Walsartan

Inne dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z walsartanem w monoterapii we wskazaniu nadciśnienie tętnicze, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem badanym, były następujące:

zakażenia wirusowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, neutropenia, bezsenność. Mogą wystąpić zmiany w czynności nerek, szczególnie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, obrzękiem naczynioruchowym i nadwrażliwością (zapalenie naczyń, choroba posurowicza).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu Exforge. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu, zakońzonego zejściem śmiertelnym.

Leczenie

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można spowodować wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji. Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane

przedawkowaniem produktu Exforge wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn, i utrzymywania odpowiedniej objętości płynu w układzie krążenia, i oddawanego moczu. W celu odbudowania napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Glukonian wapnia podany dożylnie może być korzystny dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

Zarówno walsartan jak i amlodypina nie dają się usunąć poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: prosty antagonistą angiotensyny II (walsartan), leki złożone z pochodnymi dihydropirydyny (amlodypina), kod ATC: C09DB01

Produkt Exforge łączy dwa składniki przeciwnadciśnieniowe o dopełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, a walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II. Kombinacja tych substancji wykazuje dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu Exforge hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komórek, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dp/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Walsartan

Walsartan jest doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT₁. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT₁ za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT₂, co, jak się wydaje, równoważy efekty pobudzenia receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności jako agonista dla receptora AT₁ i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂.

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), znanej również jako kininaza II, która zamienia angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, by leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie ($p < 0,05$) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie podczas leczenia inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny cierpiało na kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie łączy się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych dla procesu regulacji układu krążenia.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do spadku ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalny spadek ciśnienia krwi jest osiągany w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi przy jakiegokolwiek dawce jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z nawrotem nadciśnienia lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

Amlodypina/Walsartan

Ponad 1 400 pacjentów z nadciśnieniem otrzymywało produkt Exforge jeden raz na dobę w dwóch badaniach kontrolowanych placebo. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 95 i < 110 mmHg). Pacjenci wysokiego ryzyka krążeniowego – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i słabo kontrolowaną cukrzycą typu II oraz dodatnim wywiadem w kierunku zawału serca lub udaru w ciągu ostatniego roku – zostali wykluczeni z badania.

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addycyjne obniżenie ciśnienia krwi w całym zakresie dawki terapeutycznej. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się w ciągu 24 godzin.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancja czynna, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów nie dających się odpowiednio kontrolować za pomocą walsartanu w dawce 160 mg, u 75% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg i 62% pacjentów leczonych amlodypiną/walsartanem w dawce 5 mg/160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów pozostających na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg. Dodanie 10 mg i 5 mg amlodypiny powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,0/4,8 mmHg oraz 3,9/2,9 mmHg, w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancja czynna, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów nie dających się odpowiednio kontrolować za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg, u 78% pacjentów leczonych lekiem złożonym

amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów pozostających na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg.

Produkt Exforge był również analizowany w badaniu kontrolowanym substancją czynną z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem, z ciśnieniem rozkurczowym ≥ 110 mmHg i < 120 mmHg. W tym badaniu (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), dawkowanie produktu Exforge 5 mg/160 mg zwiększone do 10 mg/160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 36/29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/28 mmHg przy podawaniu lizynoprylu/hydrochlorotiazydu w dawce 10 mg/12,5 mg zwiększonej do 20 mg/12,5 mg.

W dwóch długoterminowych badaniach, działanie produktu Exforge utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie produktu Exforge nie wiązało się z szybkim wzrostem ciśnienia krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem nie kontrolowanym odpowiednio za pomocą amlodypiny w dawce 5 mg, po podaniu leku złożonego amlodypina/walsartan w dawce 5 mg/80 mg można osiągnąć kontrolę ciśnienia krwi podobną do tej uzyskiwanej przez podawanie amlodypiny w dawce 10 mg, jednak z mniejszymi obrzękami. U pacjentów z nadciśnieniem odpowiednio kontrolowanym amlodypiną w dawce 10 mg, z silnymi obrzękami, za pomocą skojarzenia amlodypina/walsartan w dawce 5 mg/80 mg można osiągnąć podobną kontrolę ciśnienia krwi przy mniejszych obrzękach. Wiek, płeć i rasa nie mają wpływu na odpowiedź na leczenie produktem Exforge.

Produkt Exforge nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem. Walsartan był badany u pacjentów po przebytych zawałach serca i z niewydolnością serca. Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Amlodypina

Wchłanianie: Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Biotransformacja: Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Wydalenie: Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni. Dziesięć procent wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Walsartan

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozkładu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Pokarm zmniejsza całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony jako pole pod krzywą, AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{\max}) - o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie przedostaje się w dużym stopniu do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

Biotransformacja: Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalane w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksy metabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Wydalanie: Większość walsartanu jest wydalana z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym, klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy - 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Produkt złożony amlodypina/walsartan

Po doustnym podaniu produktu Exforge, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągane jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania produktu Exforge odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanym w postaci oddzielnych tabletek.

Szczegółne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego też w przypadku zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku produktu, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zauważono korelacji pomiędzy czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach, które mogą mieć znaczenie kliniczne, są następujące:

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w wyniku narażenia na około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej wynoszącej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. Przy wyższych narażeniach, stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka, zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie 8,5-11,0-krotne w stosunku do dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

Zwiększenie częstości występowania i ciężkości bazofilii/szklwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, jak również śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony śluzowej tętniczek stwierdzano w wyniku narażenia na 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina)-krotność

dawk klinicznych walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Podobne zmiany odnotowano w grupie samego walsartanu (narażenie na 8,5-11,0-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów, zauważono zwiększoną częstość występowania rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nie skostniałych paliczek kończyn przednich w wyniku narażenia na około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie na 12-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg). W tym badaniu stwierdzono zaledwie słabe objawy toksyczności u matki (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Maksymalna dawka nie wywołująca obserwowalnych zaburzeń rozwojowych wynosiła 3- (walsartan) i 4- (amlodypina)-krotność dawki stosowanej klinicznie (w oparciu o AUC).

Dla pojedynczych składników, nie stwierdzono dowodów na działanie mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon typu A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Makrogol 4000

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PCV/PVDC. Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/370/001
EU/1/06/370/002
EU/1/06/370/003
EU/1/06/370/004
EU/1/06/370/005
EU/1/06/370/006
EU/1/06/370/007
EU/1/06/370/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exforge 5 mg/160 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz 160 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Ciemnożółta, owalna tabletki powlekana, z wytłoczonymi literami „NVR” po jednej stronie oraz „ECE” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Exforge jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Exforge to 1 tabletki na dobę.

Produkt Exforge 5 mg/160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny 5 mg lub walsartanu 160 mg w monoterapii.

Produkt Exforge może być przyjmowany z jedzeniem lub bez. Zaleca się, by produkt Exforge przyjmować z pewną ilością wody.

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki składników (tj. amlodypiny oraz walsartanu). O ile to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Dla wygody, pacjenci przyjmujący walsartan i amlodypinę w postaci oddzielnych tabletek/kapsułek mogą otrzymywać produkt Exforge zawierający te same dawki składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Exforge u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zaporowymi zaburzeniami dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Przy zwiększaniu dawki u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Exforge nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza. Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) oraz pacjenci dializowani. Cięża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo, u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonym za pomocą produktu Exforge obserwowano znaczne niedociśnienie. U pacjentów z uaktywnionym układem renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących leki blokujące receptory dla angiotensyny, może wystąpić niedociśnienie objawowe. Zaleca się wyrównanie tego stanu przed podaniem produktu Exforge lub ścisłą obserwacją pacjenta na początku leczenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie związane z leczeniem produktem Exforge, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

Przy równoczesnym stosowaniu preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas, lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.), należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Exforge u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

Przeszczep nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania produktu Exforge u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią, podczas gdy amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Należy zachować szczególną ostrożność podając Exforge pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka wynosi 80 mg walsartanu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Exforge u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m²). W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest zaburzony przez chorobę podstawową.

Niewydolność serca

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można oczekiwać zmian czynności nerek u osób podatnych. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptorów angiotensyny, było związane z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek i (lub) śmiercią. Podobne wyniki zgłaszano odnośnie walsartanu.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z amlodypiną podawaną pacjentom z niewydolnością serca stopnia III i IV według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association Classification) o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane z częstszymi doniesieniami o obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej.

Exforge nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z amlodypiną

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Badanie u pacjentów w podeszłym wieku wykazało, że diltiazem hamuje metabolizm amlodypiny, prawdopodobnie poprzez CYP3A4 (stężenie w osoczu wzrasta o około 50%, a działanie amlodypiny nasila się). Nie można wykluczyć możliwości, że silniejsze inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w stopniu większym niż diltiazem.

Induktory CYP3A4 (leki przeciwdrgawkowe [np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego)

Jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszonych stężeń amlodypiny w osoczu. Wskazana jest obserwacja kliniczna, z ewentualnym dostosowaniem dawki amlodypiny na czas leczenia induktorem CYP3A4 i po jego odstawieniu.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne

Amlodypina stosowana w monoterapii była bezpiecznie podawana jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE, azotanami o przedłużonym działaniu, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sylденаfilem, lekami zobojętniającymi (żel z wodorotlenkiem glinu, wodorotlenek magnezu, symetikon), cymetydyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Interakcje związane z walsartanem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Lit

Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Pomimo braku doświadczenia odnośnie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, skojarzenie to nie jest zalecane. Jeżeli istnieje potrzeba takiego leczenia skojarzonego, zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeżeli w skojarzeniu z walsartanem przepisany jest produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

Ostrożność konieczna podczas jednoczesnego stosowania

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ, może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Co więcej, równoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inne

W monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, glibenklamidem.

Interakcje wspólne dla skojarzenia obu substancji czynnych

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące interakcji pomiędzy Exforge i innymi produktami leczniczymi.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze, które mogą powodować działania niepożądane polegające na obniżeniu ciśnienia krwi (np. trójpięścienniki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać działanie leku złożonego obniżające ciśnienie krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Exforge nie wolno stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Przed planowaną ciążą należy przejść na odpowiednie leczenie alternatywne. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy przerwać stosowanie Exforge, tak szybko jak to możliwe. Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania Exforge u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wskazują, że lek złożony zawierający walsartan i amlodypinę jest toksyczny dla układu rozrodczego w sposób, który został opisany dla walsartanu i innych antagonistów receptora dla angiotensyny II (patrz punkt 5.3). Stosowanie Exforge jest przeciwwskazane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3). Substancje działające na układ renina-angiotensyna, stosowane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży mogą powodować uszkodzenia (niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, skąpomocz, i/lub bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego) oraz śmierć płodów i noworodków. Odnotowano również przypadki niedorozwoju płuc, anomalii twarzy i skrócenia kończyn. Dane oparte na ograniczonej liczbie ciąż narażonych na działanie amlodypiny i innych antagonistów receptora wapniowego wskazują na brak działań niepożądanych dotyczących zdrowia płodu. Może jednak zaistnieć ryzyko przedłużonego porodu. W przypadku narażenia na działanie Exforge począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolę czynności nerek i czaszki za pomocą ultradźwięków. Niemowlęta narażone na działanie antagonistów receptora dla angiotensyny II *in-utero* powinny być bacznie obserwowane pod kątem niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii.

Nie wiadomo, czy walsartan i (lub) amlodypina są wydzielane z mlekiem matki. Walsartan był wydzielany z mlekiem karmiących szczurów. Ze względu na potencjalne działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią, należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie leku, uwzględniając znaczenie tego leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu Exforge oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane uporządkowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Częstoskurcz, kołatanie serca
Rzadko: Omdlenie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy
Niezbyt często: Zawroty głowy, senność, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy
Rzadko: Szum uszny

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Kaszel, ból gardła i krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, nudności, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Częstomocz, wielomocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Wysypka, rumień
Rzadko: Nadmierne pocenie się, wykwity, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Obrzęki stawów, ból pleców, ból stawów
Rzadko: Skurcze mięśni, uczucie ciężkości

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie części nosowej gardła, grypa

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Niedociśnienie ortostatyczne
Rzadko: Niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Obrzęki, obrzęki tworzące dołek przy ucisku, obrzęki twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, napadowe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, uderzenia gorąca

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: Zaburzenia erekcji

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Niepokój

Dodatkowe informacje na temat leku złożonego

Obrzęki obwodowe, znane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano na ogół rzadziej u pacjentów otrzymujących lek złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących samą amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania obrzęków obwodowych była następująca:

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	n.d	n.d	9,0	9,5

Średnia częstość występowania obrzęków obwodowych po równomiernym rozłożeniu na wszystkie dawki wynosiła 5,1% dla leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, opisane wcześniej dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Exforge, nawet, jeśli nie występowały one w badaniach klinicznych dotyczących tego produktu.

Amlodypina

Inne dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z amlodypiną w monoterapii, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem badanym, były następujące:

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były wymioty. Rzadziej obserwowano: łysienie, zmiany rytmu wypróżnień, niestrawność, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, ginekomastię, hiperglikemię, impotencję, częste oddawanie moczu, leukopenię, złe samopoczucie, zmiany nastroju, bóle mięśni, neuropatię obwodową, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, małopłytkowość, zapalenie naczyń, obrzęk naczynioruchowy i rumień wielopostaciowy. Mogą wystąpić: ból dławicowy, żółtaczka cholestatyczna, wzrost aktywności AspAT i AlAT, plamica, wysypka i świąd.

Walsartan

Inne dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z walsartanem w monoterapii we wskazaniu nadciśnienie tętnicze, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem badanym, były następujące:

zakażenia wirusowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, neutropenia, bezsenność. Mogą wystąpić zmiany w czynności nerek, szczególnie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, obrzękiem naczynioruchowym i nadwrażliwością (zapalenie naczyń, choroba posurowicza).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu Exforge. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu, zakońzonego zejściem śmiertelnym.

Leczenie

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można spowodować wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji. Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane

przedawkowaniem produktu Exforge wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn, i utrzymywania odpowiedniej objętości płynu w układzie krążenia, i oddawanego moczu. W celu odbudowania napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Glukonian wapnia podany dożylnie może być korzystny dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

Zarówno walsartan jak i amlodypina nie dają się usunąć poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: prosty antagonistą angiotensyny II (walsartan), leki złożone z pochodnymi dihydropirydyny (amlodypina), kod ATC: C09DB01

Produkt Exforge łączy dwa składniki przeciwnadciśnieniowe o dopełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, a walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II. Kombinacja tych substancji wykazuje dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu Exforge hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komórek, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dp/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Walsartan

Walsartan jest doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT₁. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT₁ za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT₂, co, jak się wydaje, równoważy efekty pobudzenia receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności jako agonista dla receptora AT₁ i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂.

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), znanej również jako kininaza II, która zamienia angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, by leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie ($p < 0,05$) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie podczas leczenia inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny cierpiało na kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie łączy się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych dla procesu regulacji układu krążenia.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do spadku ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalny spadek ciśnienia krwi jest osiągany w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi przy jakiegokolwiek dawce jest na ogół osiągnięte w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z nawrotem nadciśnienia lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

Amlodypina/Walsartan

Ponad 1 400 pacjentów z nadciśnieniem otrzymywało produkt Exforge jeden raz na dobę w dwóch badaniach kontrolowanych placebo. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 95 i < 110 mmHg). Pacjenci wysokiego ryzyka krążeniowego – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i słabo kontrolowaną cukrzycą typu II oraz dodatnim wywiadem w kierunku zawału serca lub udaru w ciągu ostatniego roku – zostali wykluczeni z badania.

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addycyjne obniżenie ciśnienia krwi w całym zakresie dawki terapeutycznej. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się w ciągu 24 godzin.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancja czynna, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów nie dających się odpowiednio kontrolować za pomocą walsartanu w dawce 160 mg, u 75% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg i 62% pacjentów leczonych amlodypiną/walsartanem w dawce 5 mg/160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów pozostających na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg. Dodanie 10 mg i 5 mg amlodypiny powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,0/4,8 mmHg oraz 3,9/2,9 mmHg, w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancja czynna, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów nie dających się odpowiednio kontrolować za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg, u 78% pacjentów leczonych lekiem złożonym

amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów pozostających na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg.

Produkt Exforge był również analizowany w badaniu kontrolowanym substancją czynną z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem, z ciśnieniem rozkurczowym ≥ 110 mmHg i < 120 mmHg. W tym badaniu (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), dawkowanie produktu Exforge 5 mg/160 mg zwiększone do 10 mg/160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 36/29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/28 mmHg przy podawaniu lizynoprylu/hydrochlorotiazydu w dawce 10 mg/12,5 mg zwiększonej do 20 mg/12,5 mg.

W dwóch długoterminowych badaniach, działanie produktu Exforge utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie produktu Exforge nie wiązało się z szybkim wzrostem ciśnienia krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem nie kontrolowanym odpowiednio za pomocą amlodypiny w dawce 5 mg, po podaniu leku złożonego amlodypina/walsartan w dawce 5 mg/80 mg można osiągnąć kontrolę ciśnienia krwi podobną do tej uzyskiwanej przez podawanie amlodypiny w dawce 10 mg, jednak z mniejszymi obrzękami. U pacjentów z nadciśnieniem odpowiednio kontrolowanym amlodypiną w dawce 10 mg, z silnymi obrzękami, za pomocą skojarzenia amlodypina/walsartan w dawce 5 mg/80 mg można osiągnąć podobną kontrolę ciśnienia krwi przy mniejszych obrzękach. Wiek, płeć i rasa nie mają wpływu na odpowiedź na leczenie produktem Exforge.

Produkt Exforge nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem. Walsartan był badany u pacjentów po przebytych zawałach serca i z niewydolnością serca. Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Amlodypina

Wchłanianie: Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Biotransformacja: Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Wydalenie: Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni. Dziesięć procent wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Walsartan

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozkładu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Pokarm zmniejsza całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony jako pole pod krzywą, AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{\max}) - o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie przedostaje się w dużym stopniu do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

Biotransformacja: Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalane w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksy metabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Wydalanie: Większość walsartanu jest wydalana z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym, klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy - 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Produkt złożony amlodypina/walsartan

Po doustnym podaniu produktu Exforge, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągane jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania produktu Exforge odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanym w postaci oddzielnych tabletek.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego też w przypadku zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku produktu, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zauważono korelacji pomiędzy czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach, które mogą mieć znaczenie kliniczne, są następujące:

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w wyniku narażenia na około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej wynoszącej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. Przy wyższych narażeniach, stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka, zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie 8,5-11,0-krotne w stosunku do dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

Zwiększenie częstości występowania i ciężkości bazofilii/szklwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, jak również śródmiąższowego zapalenia limfocytnego i przerostu błony śluzowej tętniczek stwierdzano w wyniku narażenia na 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina)-krotność

dawk klinicznych walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Podobne zmiany odnotowano w grupie samego walsartanu (narażenie na 8,5-11,0-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów, zauważono zwiększoną częstość występowania rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nie skostniałych paliczek kończyn przednich w wyniku narażenia na około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie na 12-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg). W tym badaniu stwierdzono zaledwie słabe objawy toksyczności u matki (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Maksymalna dawka nie wywołująca obserwowalnych zaburzeń rozwojowych wynosiła 3- (walsartan) i 4- (amlodypina)-krotność dawki stosowanej klinicznie (w oparciu o AUC).

Dla pojedynczych składników, nie stwierdzono dowodów na działanie mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon typu A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Makrogol 4000

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PCV/PVDC. Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/370/009
EU/1/06/370/010
EU/1/06/370/011
EU/1/06/370/012
EU/1/06/370/013
EU/1/06/370/014
EU/1/06/370/015
EU/1/06/370/016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exforge 10 mg/160 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) oraz 160 mg walsartanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Jasnożółta, owalna tabletki powlekana, z wytłoczonymi literami „NVR” po jednej stronie oraz „UIC” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Exforge jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Exforge to 1 tabletki na dobę.

Produkt Exforge 10 mg/160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny 10 mg lub walsartanu 160 mg w monoterapii lub za pomocą produktu Exforge 5 mg/160 mg.

Produkt Exforge może być przyjmowany z jedzeniem lub bez. Zaleca się, by produkt Exforge przyjmować z pewną ilością wody.

Przed zmianą na lek złożony o ustalonej dawce, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki składników (tj. amlodypiny oraz walsartanu). O ile to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na lek złożony o ustalonej dawce.

Dla wygody, pacjenci przyjmujący walsartan i amlodypinę w postaci oddzielnych tabletek/kapsułek mogą otrzymywać produkt Exforge zawierający te same dawki składników.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Exforge u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zaporowymi zaburzeniami dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do

umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Przy zwiększaniu dawki u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Exforge nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) oraz pacjenci dializowani.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo, u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem leczonym za pomocą produktu Exforge obserwowano znaczne niedociśnienie. U pacjentów z uaktywnionym układem renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących leki blokujące receptory dla angiotensyny, może wystąpić niedociśnienie objawowe. Zaleca się wyrównanie tego stanu przed podaniem produktu Exforge lub ścisłą obserwację pacjenta na początku leczenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie związane z leczeniem produktem Exforge, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Hiperkaliemia

Przy równoczesnym stosowaniu preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas, lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.), należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Exforge u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

Przeszczep nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania produktu Exforge u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią, podczas gdy amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Należy zachować szczególną ostrożność podając Exforge pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka wynosi 80 mg walsartanu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Exforge u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m²). W umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężeń potasu i kreatyniny.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna jest zaburzony przez chorobę podstawową.

Niewydolność serca

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można oczekiwać zmian czynności nerek u osób podatnych. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistami receptorów angiotensyny, było związane z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek i (lub) śmiercią. Podobne wyniki zgłaszano odnośnie walsartanu.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z amlodypiną podawaną pacjentom z niewydolnością serca stopnia III i IV według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association Classification) o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane z częstszymi doniesieniami o obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej.

Exforge nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane z amlodypiną

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

Inhibitory CYP3A4

Badanie u pacjentów w podeszłym wieku wykazało, że diltiazem hamuje metabolizm amlodypiny, prawdopodobnie poprzez CYP3A4 (stężenie w osoczu wzrasta o około 50%, a działanie amlodypiny nasila się). Nie można wykluczyć możliwości, że silniejsze inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) mogą zwiększać stężenie amlodypiny w stopniu większym niż diltiazem.

Induktory CYP3A4 (leki przeciwdrgawkowe [np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego)

Jednoczesne podawanie może prowadzić do zmniejszonych stężeń amlodypiny w osoczu. Wskazana jest obserwacja kliniczna, z ewentualnym dostosowaniem dawki amlodypiny na czas leczenia induktorem CYP3A4 i po jego odstawieniu.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne

Amlodypina stosowana w monoterapii była bezpiecznie podawana jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE, azotanami o przedłużonym działaniu, nitrogliceryną podawaną podjęzykowo, digoksyną, warfaryną, atorwastatyną, sildenafilem, lekami zobojętniającymi (żel z wodorotlenkiem glinu, wodorotlenek magnezu, symetikon), cymetydyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Interakcje związane z walsartanem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Lit

Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Pomimo braku doświadczenia odnośnie jednoczesnego stosowania walsartanu

i litu, skojarzenie to nie jest zalecane. Jeżeli istnieje potrzeba takiego leczenia skojarzonego, zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeżeli w skojarzeniu z walsartanem przepisywany jest produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

Ostrożność konieczna podczas jednoczesnego stosowania

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ, może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Co więcej, równoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inne

W monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną, glibenklamidem.

Interakcje wspólne dla skojarzenia obu substancji czynnych

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące interakcji pomiędzy Exforge i innymi produktami leczniczymi.

Należy wziąć pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze, które mogą powodować działania niepożądane polegające na obniżeniu ciśnienia krwi (np. trójpięścienniki leki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać działanie leku złożonego obniżające ciśnienie krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Exforge nie wolno stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Przed planowaną ciążą należy przejść na odpowiednie leczenie alternatywne. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy przerwać stosowanie Exforge, tak szybko jak to możliwe. Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania Exforge u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wskazują, że lek złożony zawierający walsartan i amlodypinę jest toksyczny dla układu rozrodczego w sposób, który został opisany dla walsartanu i innych antagonistów receptora dla angiotensyny II (patrz punkt 5.3). Stosowanie Exforge jest przeciwwskazane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3). Substancje działające na układ renina-angiotensyna, stosowane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży mogą powodować uszkodzenia (niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, skąpomocz, i/lub bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego) oraz śmierć płodów i noworodków. Odnotowano również przypadki niedorozwoju płuc, anomalii twarzy i skrócenia kończyn. Dane oparte na ograniczonej liczbie ciąż narażonych na działanie amlodypiny i innych antagonistów receptora wapniowego wskazują na brak działań niepożądanych dotyczących zdrowia płodu. Może jednak zaistnieć ryzyko przedłużonego porodu. W przypadku narażenia na działanie Exforge począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolę czynności nerek i czaszki za pomocą ultradźwięków. Niemowlęta narażone na działanie antagonistów receptora dla angiotensyny II *in-utero* powinny być bacznie obserwowane pod kątem niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii.

Nie wiadomo, czy walsartan i (lub) amlodypina są wydzielane z mlekiem matki. Walsartan był wydzielany z mlekiem karmiących szczurów. Ze względu na potencjalne działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią, należy zdecydować czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie leku, uwzględniając znaczenie tego leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu Exforge oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną.

Działania niepożądane uporządkowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Częstoskurcz, kołatanie serca
Rzadko: Omdlenie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy
Niezbyt często: Zawroty głowy, senność, ortostatyczne zawroty głowy, parestezje

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy
Rzadko: Szum uszny

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Kaszel, ból gardła i krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Biegunka, nudności, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: Częstomocz, wielomocz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Wysypka, rumień
Rzadko: Nadmierne pocenie się, wykwity, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Obrzęki stawów, ból pleców, ból stawów
Rzadko: Skurcze mięśni, uczucie ciężkości

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie części nosowej gardła, grypa

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Niedociśnienie ortostatyczne
Rzadko: Niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Obrzęki, obrzęki tworzące dołek przy ucisku, obrzęki twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, napadowe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, uderzenia gorąca

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Nadwrażliwość

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: Zaburzenia erekcji

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: Niepokój

Dodatkowe informacje na temat leku złożonego

Obrzęki obwodowe, znane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano na ogół rzadziej u pacjentów otrzymujących lek złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących samą amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania obrzęków obwodowych była następująca:

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	n.d	n.d	9,0	9,5

Średnia częstość występowania obrzęków obwodowych po równomiernym rozłożeniu na wszystkie dawki wynosiła 5,1% dla leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, opisane wcześniej dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Exforge, nawet, jeśli nie występowały one w badaniach klinicznych dotyczących tego produktu.

Amlodypina

Inne dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z amlodypiną w monoterapii, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem badanym, były następujące:
Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były wymioty. Rzadziej obserwowano: łysienie, zmiany rytmu wypróżnień, niestrawność, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, ginekomastię, hiperglikemię, impotencję, częste oddawanie moczu, leukopenię, złe samopoczucie, zmiany nastroju, bóle mięśni, neuropatię obwodową, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, małopłytkowość, zapalenie naczyń, obrzęk naczynioruchowy i rumień wielopostaciowy. Mogą wystąpić: ból dławicowy, żółtaczka cholestatyczna, wzrost aktywności AspAT i AlAT, plamica, wysypka i świąd.

Walsartan

Inne dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z walsartanem w monoterapii we wskazaniu nadciśnienie tętnicze, niezależnie od ich związku przyczynowego z lekiem badanym, były następujące:
zakażenia wirusowe, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, neutropenia, bezsenność. Mogą wystąpić zmiany w czynności nerek, szczególnie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, obrzękiem naczynioruchowym i nadwrażliwością (zapalenie naczyń, choroba posurowicza).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu Exforge. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu, zakończonego zejściem śmiertelnym.

Leczenie

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można spowodować wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji. Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu Exforge wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn, i utrzymywania odpowiedniej objętości płynu w układzie krążenia, i oddawanego moczu. W celu odbudowania napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Glukonian wapnia podany dożylnie może być korzystny dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

Zarówno walsartan jak i amlodypina nie dają się usunąć poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: prosty antagonistą angiotensyny II (walsartan), leki złożone z pochodnymi dihydropirydyny (amlodypina), kod ATC: C09DB01

Produkt Exforge łączy dwa składniki przeciwnadciśnieniowe o dopełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, a walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II. Kombinacja tych substancji wykazuje dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi w większym stopniu, niż każdy ze składników osobno.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu Exforge hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komórek, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dp/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Walsartan

Walsartan jest doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT₁. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT₁ za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT₂, co, jak się wydaje, równoważy efekty pobudzenia receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności jako agonista dla receptora AT₁ i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂.

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), znanej również jako kininaza II, która zamienia angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, by leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie ($p < 0,05$) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem w wywiadzie podczas leczenia inhibitorem ACE, 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny cierpiało na kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie łączy się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych dla procesu regulacji układu krążenia.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do spadku ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalny spadek ciśnienia krwi jest osiągany w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi przy jakiegokolwiek dawce jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z nawrotem nadciśnienia lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

Amlodypina/Walsartan

Ponad 1 400 pacjentów z nadciśnieniem otrzymywało produkt Exforge jeden raz na dobę w dwóch badaniach kontrolowanych placebo. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej ≥ 95 i < 110 mmHg). Pacjenci wysokiego ryzyka krążeniowego – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i słabo kontrolowaną cukrzycą typu II oraz dodatnim wywiadem w kierunku zawału serca lub udaru w ciągu ostatniego roku – zostali wykluczeni z badania.

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addycyjne obniżenie ciśnienia krwi w całym zakresie dawki terapeutycznej. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się w ciągu 24 godzin.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancja czynna, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej < 90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów nie dających się odpowiednio kontrolować za pomocą walsartanu w dawce 160 mg, u 75% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg i 62% pacjentów leczonych amlodypiną/walsartanem w dawce 5 mg/160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów pozostających na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg. Dodanie 10 mg i 5 mg amlodypiny powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,0/4,8 mmHg oraz 3,9/2,9 mmHg, w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu walsartanem w dawce 160 mg.

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym substancja czynna, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów nie dających się odpowiednio kontrolować za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg, u 78% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina/walsartan w dawce 10 mg/160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów pozostających na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami pozostającymi tylko na leczeniu amlodypiną w dawce 10 mg.

Produkt Exforge był również analizowany w badaniu kontrolowanym substancją czynną z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem, z ciśnieniem rozkurczowym ≥ 110 mmHg i <120 mmHg. W tym badaniu (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), dawkowanie produktu Exforge 5 mg/160 mg zwiększone do 10 mg/160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 36/29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/28 mmHg przy podawaniu lizynoprylu/hydrochlorotiazidu w dawce 10 mg/12,5 mg zwiększonej do 20 mg/12,5 mg.

W dwóch długoterminowych badaniach, działanie produktu Exforge utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie produktu Exforge nie wiązało się z szybkim wzrostem ciśnienia krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem nie kontrolowanym odpowiednio za pomocą amlodypiny w dawce 5 mg, po podaniu leku złożonego amlodypina/walsartan w dawce 5 mg/80 mg można osiągnąć kontrolę ciśnienia krwi podobną do tej uzyskiwanej przez podawanie amlodypiny w dawce 10 mg, jednak z mniejszymi obrzękami. U pacjentów z nadciśnieniem odpowiednio kontrolowanym amlodypiną w dawce 10 mg, z silnymi obrzękami, za pomocą skojarzenia amlodypina/walsartan w dawce 5 mg/80 mg można osiągnąć podobną kontrolę ciśnienia krwi przy mniejszych obrzękach. Wiek, płeć i rasa nie mają wpływu na odpowiedź na leczenie produktem Exforge.

Produkt Exforge nie był badany w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem. Walsartan był badany u pacjentów po przebytych zawałach serca i z niewydolnością serca. Amlodypina była badana u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Amlodypina

Wchłanianie: Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Biotransformacja: Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

Wydalanie: Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni. Dziesięć procent wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Walsartan

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozkładu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Pokarm zmniejsza całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony jako pole pod krzywą, AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w

osoczu (C_{max}) - o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie przedostaje się w dużym stopniu do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

Biotransformacja: Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalone w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksy metabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Wydalenie: Większość walsartanu jest wydalana z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym, klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy - 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Produkt złożony amlodypina/walsartan

Po doustnym podaniu produktu Exforge, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągnięte jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania produktu Exforge odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanym w postaci oddzielnych tabletek.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego też w przypadku zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku produktu, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zauważono korelacji pomiędzy czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach, które mogą mieć znaczenie kliniczne, są następujące:

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w wyniku narażenia na około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej wynoszącej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. Przy wyższych narażeniach, stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka, zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie 8,5-11,0-krotne w stosunku do dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

Zwiększenie częstości występowania i ciężkości bazofilii/szklwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, jak również śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony śluzowej tętniczek stwierdzano w wyniku narażenia na 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina)-krotność dawek klinicznych walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Podobne zmiany odnotowano w grupie samego walsartanu (narażenie na 8,5-11,0-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów, zauważono zwiększoną częstość występowania rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nie skostniałych paliczek kończyn przednich w wyniku narażenia na około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie na 12-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg). W tym badaniu stwierdzono zaledwie słabe objawy toksyczności u matki (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Maksymalna dawka nie wywołująca obserwowalnych zaburzeń rozwojowych wynosiła 3- (walsartan) i 4- (amlodypina)-krotność dawki stosowanej klinicznie (w oparciu o AUC).

Dla pojedynczych składników, nie stwierdzono dowodów na działanie mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon typu A

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Makrogol 4000

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PCV/PVDC. Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/370/017
EU/1/06/370/018
EU/1/06/370/019
EU/1/06/370/020
EU/1/06/370/021
EU/1/06/370/022
EU/1/06/370/023
EU/1/06/370/024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exforge 5 mg/80 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 80 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
280 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/370/001	7 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/002	14 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/003	28 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/004	30 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/005	56 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/006	90 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/007	98 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/008	280 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Exforge 5 mg/80 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exforge 5 mg/80 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Exforge 5 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
280 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/370/009	7 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/010	14 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/011	28 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/012	30 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/013	56 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/014	90 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/015	98 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/016	280 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Exforge 5 mg/160 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exforge 5 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Exforge 10 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu amlodypiny) i 160 mg walsartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
280 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/370/017	7 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/018	14 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/019	28 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/020	30 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/021	56 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/022	90 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/023	98 tabletek powlekanych
EU/1/06/370/024	280 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Exforge 10 mg/160 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exforge 10 mg/160 mg tabletki powlekane
amlodypina/walsartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA