

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Wamlox 5 mg/320 mg potahované tablety  
Wamlox 10 mg/320 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Wamlox 5 mg/320 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 320 mg.

#### Wamlox 10 mg/320 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas) a valsartanum 320 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

#### Wamlox 5 mg/320 mg potahované tablety

Hnědé, bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky (rozměry tablety: 16 mm × 8,5 mm, tloušťka: 5,5 mm – 7,5 mm).

#### Wamlox 10 mg/320 mg potahované tablety

Hnědožluté, bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky s možnými tmavými skvrnami (rozměry tablety: 16 mm × 8,5 mm, tloušťka 5,8 mm – 7,8 mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Wamlox je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů, u kterých již bylo dosaženo kontroly souběžně podávanými stejnými dávkami jednotlivých tablet valsartanu a amlodipinu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Wamlox je jedna tableta denně.

Tato fixní kombinace dávek není vhodná pro zahajovací léčbu. Pokud je nutná změna dávkování této kombinace, má se provést individuální titrace obou látek (amlodipinu a valsartanu) samostatně.

Pacienti, kteří dostávají valsartan a amlodipin v oddělených tabletách/tobolkách, mohou být, pro jejich pohodlí, převedeni na přípravek Wamlox obsahující stejné dávky jednotlivých složek.

### Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s clearance kreatininu  $> 10$  ml/min není nutná úprava dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný (viz body 4.4 a 5.2).

### Pacienti funkce jater

Přípravek Wamlox je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg. Přípravek Wamlox se kvůli vyššímu obsahu valsartanu nedoporučuje u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkovací schéma u amlodipinu (viz body 4.4 a 5.2).

### Starší populace (více než 65 let)

U starších pacientů se doporučuje obvyklé dávkování.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Wamlox u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání. Přípravek Wamlox se užívá s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Wamlox se doporučuje zapíjet vodou.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Souběžné užívání přípravku Wamlox s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Závažná hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce levokomorového odtoku (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II (AIIRA) nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II má být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

### Pacienti s deplecí sodíku a/nebo s deplecí objemu

U pacientů se závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí objemu, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby valsartanem. Deplece sodíku a/nebo objemu mají být upraveny před zahájením léčby valsartanem, například snížením dávky diuretika.

### Hyperkalemie

Při souběžném použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) je třeba opatrnosti a častého monitorování hladin draslíku.

### Stenóza renální arterie

Amlodipin/valsartan má být používán s opatrností při léčbě hypertenze u pacientů s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitární ledviny, protože u těchto pacientů může dojít k nárůstu hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru. Proto je při léčbě amlodipinem/valsartanem doporučováno sledování funkce ledvin.

### Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným užíváním amlodipinu/valsartanu u pacientů po nedávné transplantaci ledviny.

### Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí. Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg. Vzhledem k vyššímu obsahu valsartanu není přípravek Wamlox doporučen pro užití u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy (viz body 4.2 a 5.2). Přípravek Wamlox je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a cholestázou (viz bod 4.3).

### Porucha funkce ledvin

V současnosti neexistuje zkušenost s bezpečným použitím valsartanu u pacientů s clearance kreatininu <10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto má být valsartan používán u těchto pacientů s opatrností. Úprava dávky u dospělých pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována (viz body 4.2 a 5.2).

Amlodipin lze použít u pacientů s poruchou funkce ledvin v normálním dávkování. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují s rozsahem poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný (viz body 4.2 a 5.2).

### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni antagonisty receptoru angiotensinu II (AIIIRA) jako je valsartan, protože jejich renin-angiotensinový systém je ovlivněný primárním onemocněním.

### Angioedém

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivek, který způsobuje obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka. U některých z těchto pacientů se angioedém objevil již dříve, po podání jiných přípravků včetně ACE inhibitorů. V případě výskytu angioedému se musí léčba amlodipinem/valsartanem okamžitě přerušit a již nesmí být znovu zahájena.

#### Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém včetně valsartanu (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba valsartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

#### Srdeční selhání/stav po infarktu myokardu

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému. Léčba ACE inhibitory a antagonisty angiotensinových receptorů může být u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem. Hodnocení pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu má vždy zahrnovat posouzení funkce ledvin.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu incidence zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům s městnavým srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně

Jako u všech ostatních vasolidatačních přípravků je u pacientů s mitrální stenózou nebo signifikantní aortální stenózou, která není vysokého stupně, zapotřebí zvláštní opatrnosti.

#### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Přípravek Wamlox nebyl studován u jiné populace pacientů než u pacientů s hypertenzí.

#### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Interakce společné pro kombinaci

S amlodipinem/valsartanem a jinými léčivými přípravky nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

### Při souběžném podávání je nutno vzít v úvahu

#### *Ostatní antihypertenziva*

Často podávaná antihypertenziva (např. alfablokátory, diuretika) a jiné léčivé přípravky, které mohou mít hypotenzní nežádoucí účinky (např. tricyklická antidepresiva, alfablokátory k léčbě benigní hyperplazie prostaty) mohou zvýšit antihypertenzní účinek této kombinace.

### Interakce vázané na amlodipin

#### Souběžné užívání se nedoporučuje

#### *Grapefruit nebo grapefruitová šťáva*

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

#### Opatrnost vyžadována při souběžném užití

#### *Inhibitory CYP3A4*

Souběžné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

#### *Induktory CYP3A4*

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvažít úpravu dávky.

#### *Simvastatin*

Souběžné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samostatného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

#### *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertemie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

#### *Takrolimus*

Při souběžném podávání amlodipinu a takrolimu existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi. Při podávání amlodipinu pacientovi léčenému takrolimem je zapotřebí sledovat hladinu takrolimu v krvi a v případě potřeby dávku takrolimu upravit. Je to z důvodu zabránění toxicitě takrolimu.

#### *Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)*

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

#### *Při souběžném podávání je třeba zohlednit*

##### *Ostatní*

V klinických studiích interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu, ani cyklosporinu.

#### Interakce vázané na valsartan

#### *Souběžné podávání není doporučeno*

##### *Lithium*

Při souběžném podávání lithia a inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, nebo antagonistů receptorů pro angiotensin II včetně valsartanu bylo popsáno reverzibilní zvýšení lithia v séru a jeho toxické účinky. Při souběžném užívání se proto doporučuje pečlivé sledování hladiny lithia. Riziko toxicity se může dále zvětšovat, jestliže je amlodipin/valsartan podáván v kombinaci s diuretikem.

*Diuretika šetrící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku*

Jestliže jsou předepisovány léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku v kombinaci s valsartanem, doporučuje se monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

#### *Opatrnost vyžadována při souběžném užití*

*Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID), včetně selektivních COX-2 inhibitorů, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/den), neselektivní NSAID*

Při souběžném podávání antagonistů angiotensinu II s NSAID může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Navíc může souběžné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí a zvýšení draslíku v séru. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování renálních funkcí stejně tak jako adekvátní hydratace pacienta.

#### *Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)*

Výsledky z *in vitro* studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1/OATP1B3 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Souběžné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu. Věnujte náležitou pozornost při zahajování nebo ukončování souběžné léčby s těmito léky.

*Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí ARB, inhibitorů ACE nebo aliskirenu*

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

#### *Ostatní*

Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### *Amlodipin*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Použití v těhotenství se doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

#### *Valsartan*

Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Novorozenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

### Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Nejsou k dispozici žádné informace ohledně užívání valsartanu během kojení, proto se přípravek Wamlox nedoporučuje a je vhodnější během kojení zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem, zvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

## Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly provedeny u amlodipinu/valsartanu.

### *Valsartan*

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6násobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m<sup>2</sup> (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

### *Amlodipin*

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavice spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Amlodipin může mírně až středně ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti užívající amlodipin/valsartan mají při řízení nebo obsluze strojů myslet na to, že se příležitostně může vyskytnout závrať, bolest hlavy, únava nebo nauzea a schopnost jejich reakce může být zhoršena.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost amlodipinu/valsartanu byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích s 5 175 pacienty, z nichž 2 613 dostalo valsartan v kombinaci s amlodipinem. Následující nežádoucí účinky byly zjištěny nejčastěji nebo jsou nejvýznamnější či závažné: nazofaryngitida, chřipka, hypersenzitivita, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, edémy, jamkovité edémy („pitting“ edém), edém obličeje, periferní edémy, únava, zarudnutí, astenie a návaly horka.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost		
		Amlodipin/Val sartan	Amlodipin	Valsartan
Infekce a infestace	Nasofaryngitida	Časté	-	-
	Chřipka	Časté	-	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	-	-	Není známo
	Leukopenie	-	Velmi vzácné	-
	Neutropenie	-	-	Není známo
	Trombocytopenie, občas s purpurou	-	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	-	-
	Hyperkalcemie	Méně časté	-	-
	Hyperglykemie	-	Velmi vzácné	-
	Hyperlipidemie	Méně časté	-	-

	Hyperurikemie	Méně časté	-	-
	Hypokalemie	Časté	-	-
	Hyponatremie	Méně časté	-	-
Psychiatrické poruchy	Deprese	-	Méně časté	-
	Úzkost	Vzácné	Méně časté	-
	Insomnie/poruchy spánku	-	Méně časté	-
	Změny nálady	-	Méně časté	-
	Zmatenost	-	Vzácné	-
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	-	-
	Závrať	Méně časté	Časté	-
	Posturální závrať	Méně časté	-	-
	Dysgeuzie	-	Méně časté	-
	Extrapyramidový syndrom	-	Není známo	-
	Bolest hlavy	Časté	Časté	-
	Hypertonie	-	Velmi vzácné	-
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	-
	Periferní neuropatie, neuropatie	-	Velmi vzácné	-
	Somnolence	Méně časté	Časté	-
	Třes	-	Méně časté	-
	Hypestezie	-	Méně časté	-
Poruchy oka	Poruchy vidění	Vzácné	Méně časté	-
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Vzácné	Méně časté	-
	Vertigo	Méně časté	-	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté	Časté	-
	Synkopa	Vzácné	Méně časté	-
	Tachykardie	Méně časté	-	-
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	-	Velmi vzácné	-
	Infarkt myokardu	-	Velmi vzácné	-
Cévní poruchy	Zarudnutí	-	Časté	-
	Hypotenze	Vzácné	Méně časté	-
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	-	-
	Vaskulitida	-	Velmi vzácné	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Dyspnoe	-	Méně časté	-
	Bolesti v krku a hrtanu	Méně časté	-	-
	Rinitida	-	Méně časté	-
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolesti břicha	Méně časté	Časté	Méně časté
	Změna vyprazdňování	-	Méně časté	-
	Zácpa	Méně časté	-	-
	Průjem	Méně časté	Méně časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	-
	Dyspepsie	-	Méně časté	-
	Gastritida	-	Velmi vzácné	-
	Hyperplazie dásní	-	Velmi vzácné	-
	Nauzea	Méně časté	Časté	-
	Pankreatitida	-	Velmi vzácné	-
	Zvracení	-	Méně časté	-
Intestinální angioedém	-	-	Velmi vzácné	

Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní testy, včetně nárůstu bilirubinu v krvi	-	Velmi vzácné*	Není známo
	Hepatitida	-	Velmi vzácné	-
	Intrahepatální cholestáza, žloutenka	-	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	-	Méně časté	-
	Angioedém	-	Velmi vzácné	Není známo
	Bulózní dermatitida	-	-	Není známo
	Erytém	Méně časté	-	-
	Erythema multiforme	-	Velmi vzácné	-
	Exantém	Vzácné	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Vzácné	Méně časté	-
	Fotosenzitivní reakce	-	Méně časté	-
	Pruritus	Vzácné	Méně časté	Není známo
	Purpura	-	Méně časté	-
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté	Není známo
	Zbarvení kůže	-	Méně časté	-
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Není známo	-
	Kopřivka a další formy vyrážky	-	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	-	Velmi vzácné	-
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné	-
Quinckeho edém	-	Velmi vzácné	-	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Arthralgie	Méně časté	Méně časté	-
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	-
	Otok kloubů	Méně časté	-	-
	Svalové křeče	Vzácné	Méně časté	-
	Myalgie	-	Méně časté	Není známo
	Otok kotníků	-	Časté	-
	Pocit tíže	Vzácné	-	-
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	-	-	Není známo
	Poruchy močení	-	Méně časté	-
	Nykturie	-	Méně časté	-
	Polakisurie	Vzácné	Méně časté	-
	Polyurie	Vzácné	-	-
Renální selhání a poškození	-	-	Není známo	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	-	Méně časté	-
	Poruchy erekce	Vzácné	-	-
	Gynekomastie	-	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asthenie	Časté	Méně časté	-
	Nepříjemné pocity, malátnost	-	Méně časté	-
	Únava	Časté	Časté	Méně časté
	Edém obličeje	Časté	-	-
	Zrudnutí, návaly horka	Časté	-	-
	Nekardiální bolesti na hrudi	-	Méně časté	-
	Edém	Časté	Časté	-
	Periferní edém	Časté	-	-
	Bolest	-	Méně časté	-
Jamkovité edémy	Časté	-	-	

Vyšetření	Zvýšení draslíku v krvi	-	-	Není známo
	Zvýšení tělesné hmotnosti	-	Méně časté	-
	Snížení tělesné hmotnosti	-	Méně časté	-

\* nejčastěji odpovídající cholestáze

#### Další informace o kombinaci

Periferní edém, známý nežádoucí účinek amlodipinu, byl většinou pozorován s nižší incidencí u pacientů, kteří dostávali kombinaci amlodipin/valsartan, než u pacientů, kteří dostávali samotný amlodipin. V dvojité zaslepených, kontrolovaných klinických studiích byl výskyt periferního edému podle dávky následující:

% pacientů, u kterých se vyskytl periferní edém		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Průměrná incidence periferního edému při kombinaci amlodipin/valsartan rovnoměrně rozložená na všechny dávky byla 5,1 %.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním kombinací amlodipinem/valsartanem. Hlavním příznakem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratí, snížená hladina vědomí, kolaps krevního oběhu a/nebo šok. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

### Léčba

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu. Klinicky významná hypotenze po předávkování amlodipinem/valsartanem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí

pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Není pravděpodobné, že by valsartan a amlodipin mohly být odstraněny hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém; antagonisté angiotensinu II, kombinace; antagonisté angiotensinu II a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09DB01

#### Amlodipin

##### Mechanismus účinku

Amlodipinová složka kombinace amlodipin/valsartan inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku.

##### Farmakodynamické účinky

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak (vleže i vestoje) po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vestoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení poměru glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na  $dP/dt$  nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem souběžně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu nebo atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5–10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10–40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie

namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5–25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu < 35 mg/dl nebo < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatální infarkt myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % proti 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52] p < 0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95% CI [0,89–1,02] p=0,20.

## Valsartan

### Mechanismus účinku

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT<sub>1</sub>, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II. Zvýšení hladiny angiotensinu II po blokadě AT<sub>1</sub> receptoru valsartanem může stimulovat neblokovaný receptor AT<sub>2</sub>, který se zdá mít opačný účinek než AT<sub>1</sub> receptor. Valsartan nemá žádný parciálně-agonistický účinek na AT<sub>1</sub> receptory a má mnohem větší afinitu (přibližně 20 000krát) pro receptor AT<sub>1</sub> než pro AT<sub>2</sub> receptor.

Valsartan neinhibuje ACE, také známý jako kinináza II, který konvertuje angiotensin I na angiotensin II a odbourává bradykinin. Protože nemá žádný účinek na ACE a nepotencuje bradykinin nebo substanci P, není pravděpodobné, že by antagonisté angiotensinu II byli doprovázeni kašlem. V klinických studiích, ve kterých byl valsartan srovnáván s ACE inhibitory, byla incidence suchého kašle významně nižší (p < 0,05) u pacientů léčených valsartanem než u těch, kteří dostávali ACE inhibitory (2,6 % proti 7,9 %). V klinických studiích s pacienty, kteří měli v anamnéze během léčby ACE inhibitory suchý kašel, mělo suchý kašel pouze 19,5 % pacientů léčených valsartanem a 19 % pacientů léčených thiazidovými diuretiky, zatímco u pacientů léčených ACE inhibitory se suchý kašel vyskytoval u 68,5 % (p < 0,05). Valsartan se neváže ani neblokuje jiné hormonální receptory či iontové kanály, o kterých je známo, že jsou důležité pro kardiovaskulární regulaci.

### Farmakodynamické účinky

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů a je udržováno v průběhu dlouhodobé léčby. Náhlé vysazení valsartanu nevyvolá následnou hypertenzi (rebound) nebo jiné nežádoucí klinické účinky.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem

receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně (viz bod 4.4).

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Linearita

Amlodipin a valsartan mají lineární farmakokinetiku.

### Amlodipin/Valsartan

Po perorálním podání kombinace amlodipinu/valsartanu jsou dosaženy vrcholové plazmatické koncentrace valsartanu za 3 hodiny a amlodipinu za 6–8 hodin. Rychlost a rozsah absorpce amlodipinu/valsartanu v kombinaci jsou ekvivalentní biologické dostupnosti valsartanu a amlodipinu podávaných individuálně.

### Amlodipin

*Absorpce:* Po perorální aplikaci terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

*Distribuce:* Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

*Biotransformace:* Amlodipin je intenzivně (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

*Eliminace:* Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7–8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

### Valsartan

*Absorpce:* Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosažena za 2–4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici k valsartanu

(stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a vrcholové koncentrace ( $C_{max}$ ) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u naježené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo nalačno.

*Distribuce:* Distribuční objem je v rovnovážném stavu po intravenózním podání valsartanu přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94–97 %), převážně na albumin.

*Biotransformace:* Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

*Eliminace:* Valsartan vykazuje multiexponenciální eliminaci ( $t_{1/2\alpha} < 1$  hod. a  $t_{1/2\beta}$  cca 9 hod.). Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod. a jeho renální clearance je 0,62 l/hod. (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

### Zvláštní populace

#### Pediatrická populace (věk do 18 let)

U této populace nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

#### Starší pacienti (věk 65 let a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

#### Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o 40–60 %. U pacientů s lehkou až středně těžkou chronickou poruchou funkce jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a hmotnost). Přípravek Wamlox je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou a nedoporučuje se u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Amlodipin

#### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50× vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené

dle mg/kg.

### *Zhoršení fertility*

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den ( $8\times^*$  vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle  $\text{mg}/\text{kg}$ , byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

### *Kancerogeneze/mutogeneze*

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

\*Při hmotnosti pacienta 50 kg

### Valsartan

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu  $\text{mg}/\text{m}^2$  (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukci parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina dusíku močoviny v krvi a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu  $\text{mg}/\text{m}^2$  (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících srovnatelné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšením hladiny dusíku močoviny v krvi a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrytalická celuloza  
Mannitol  
Magnesium-stearát  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Povidon 25  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Natrium-lauryl-sulfát

#### Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 3000  
Mastek  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172) – *pouze pro tablety o síle 5 mg/320 mg*

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (OPA/Al/PVC-Al fólie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 potahovaných tablet, v krabičce.  
Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC-Al fólie): 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1 a 100 × 1 potahovaná tableta, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Wamlox 5 mg/320 mg: 58/423/17-C  
Wamlox 10 mg/320 mg: 58/424/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 5. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 9. 2023

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 3. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).