

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sartesta, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Sartesta, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane
Sartesta, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sartesta, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane

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

Sartesta, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane

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

Sartesta, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Sartesta, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe, ciemnożółte tabletki powlekane o średnicy 8 mm.

Sartesta, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane

Owalne, obustronnie wypukłe, ciemnożółte tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „5” po jednej stronie, o wymiarach 14 mm x 8 mm.

Sartesta, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

Owalne, obustronnie wypukłe, jasnożółte tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „10” po jednej stronie, o wymiarach 14 mm x 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Sartesta jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Sartesta to 1 tabletki na dobę.

Produkt Sartesta o mocy 5 mg + 80 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze

nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 80 mg.

Produkt Sartesta o mocy 5 mg + 160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 160 mg.

Produkt Sartesta o mocy 10 mg + 160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 10 mg lub walsartanem w dawce 160 mg lub podczas stosowania produktu Sartesta o mocy 5 mg + 160 mg.

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (tj. amlodypiny oraz walsartanu) przed zastosowaniem produktu złożonego. Jeśli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.

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

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Sartesta jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Sartesta u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku zmiany leczenia u kwalifikujących się pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1) na amlodypinę lub produkt leczniczy Sartesta, należy zastosować najmniejszą dawkę amlodypiny w monoterapii lub amlodypiny jako składnika leku złożonego.

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

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku zmiany leczenia u kwalifikujących się pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym na amlodypinę lub produkt leczniczy Sartesta, należy zastosować najmniejszą dawkę amlodypiny w monoterapii lub amlodypiny jako składnika leku złożonego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sartesta u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać popijając wodą.

Produkt Sartesta może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sartesta z produktami zawierającymi aliskiren

- u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
 - Ciężkie niedociśnienie.
 - Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
 - Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. kardiomiopatia przerostowa obturacyjna, zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
 - Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrej fazy zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po potwierdzeniu ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo obserwowano znaczne niedociśnienie u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych skojarzeniem amlodypiny i walsartanu. Niedociśnienie objawowe może wystąpić u pacjentów z aktywacją układu renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem sodu, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących AIIRA. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu Sartesta lub ścisłą obserwację pacjenta na początku leczenia.

Jeśli podczas stosowania produktu Sartesta wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy położyć na plecach i, w razie potrzeby, podać fizjologiczny roztwór soli we wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego.

Hiperkaliemia

Podczas jednoczesnego stosowania preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.), należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w osoczu.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt Sartesta należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, gdyż u takich pacjentów może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki

Dotychczas brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania skojarzenia amlodypiny i walsartanu u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone. Nie ustalono dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Sartesta 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 Sartesta u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Nie należy stosować AIIRA, walsartanu, u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, ponieważ choroba podstawowa wpływa u tych pacjentów na aktywność układu renina-angiotensyna.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, u których stosowano walsartan, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Sartesta i nie należy go podawać ponownie.

Niewydolność serca/stan po zawale mięśnia sercowego

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można się spodziewać 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 ACE i antagonistami receptorów angiotensyny było związane z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu. Podobne skutki zgłaszano odnośnie walsartanu. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym podawania amlodypiny pacjentom z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA, o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane z częstszym występowaniem obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub istotnym zwężeniem zastawki aorty (ale nie dużego stopnia).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz AIIRA.

Nie badano stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan w żadnej innej grupie pacjentów, poza pacjentami z nadciśnieniem tętniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla produktu złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan i innych produktów leczniczych.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze o działaniu hipotensyjnym, jako działaniu wynikającym z farmakodynamiki (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu złożonego.

Interakcje związane z amlodypiną

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Grejpfruty lub sok grejpfrutowy

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, w tym znaczne, narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

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

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Symwastatyna

Jednoczesne, wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

Inne

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny ani cyklosporyny.

Interakcje związane z walsartanem

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE lub AIIRA, w tym walsartanu, odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy. W przypadku przyjmowania

leków moczopędnych, ryzyko działania toksycznego litu prawdopodobnie może być dodatkowo zwiększone podczas stosowania produktu leczniczego Sartesta.

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

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

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (>3 g na dobę) i niewybiórcze NLPZ

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ, może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie AIIRA i NLPZ może powodować zwiększenie ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inhibitory transportera wychwyty (ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera wyrzutu (rytonawir)

Wyniki badania metodą *in vitro* na komórkach wątroby ludzkiej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwyty OATP1B1 i wątrobowego transportera wyrzutu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (rytonawir) może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na walsartan.

Podwójna blokada układu RAA podczas stosowania AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Inne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba podstawowa stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z AIIRAs, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRAs nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po potwierdzeniu ciąży, leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu Sartesta podczas karmienia piersią, ponieważ brak danych dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych leków, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących wpływu produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan na płodność.

Walsartan

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc. na dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, podanej w mg/m² pc. (obliczenia zakładają doustne podanie dawki 320 mg na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci stosujący produkt Sartesta powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny w skojarzeniu z walsartanem oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan i amlodypinę. Następujące działania niepożądane występowały najczęściej, były najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie części nosowej gardła, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, nagle zaczerwienienie twarzy, osłabienie, uderzenia gorąca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Sartesta	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie części nosowej gardła	Często	--	--
	Objawy grypopodobne	Często	--	--
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Nieznana
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--
	Neutropenia	--	--	Nieznana
	Małopłytkowość, niekiedy z plamicą	--	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	Niezbyt często	--	--
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperglikemia	--	Bardzo rzadko	--
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperurykemia	Niezbyt często	--	--
	Hipokaliemia	Często	--	--
	Hiponatremia	Niezbyt często	--	--
Zaburzenia psychiczne	Depresja	--	Niezbyt często	--
	Uczucie lęku	Rzadko	--	--
	Bezsenność/zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--
	Dezorientacja	--	Rzadko	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często	--
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia smaku	--	Niezbyt często	--
	Zespół pozapiramidowy	--	Nieznana	--
	Ból głowy	Często	Często	--
	Wzmoczone napięcie	--	Bardzo rzadko	--
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	--	Bardzo rzadko	--
	Senność	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenie	--	Niezbyt często	--
	Drżenie	--	Niezbyt często	--
	Niedoczulica	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Rzadko	Niezbyt często	--
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Szum uszny	Rzadko	Niezbyt często	--

Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	--	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenie	Rzadko	--	--
	Tachykardia	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	--	Bardzo rzadko	--
	Zawał mięśnia sercowego	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi	--	Często	--
	Niedociśnienie	Rzadko	Niezbyt często	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie naczyń	--	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Duszność	--	Niezbyt często	--
	Ból gardła i krtani	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie błony śluzowej nosa	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zmiana rytmu wypróżnień	--	Niezbyt często	--
	Zaparcie	Niezbyt często	--	--
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Niestrawność	--	Niezbyt często	--
	Nieżyt błony śluzowej żołądka	--	Bardzo rzadko	--
	Rozrost dziąseł	--	Bardzo rzadko	--
	Nudności	Niezbyt często	Często	--
	Zapalenie trzustki	--	Bardzo rzadko	--
	Wymioty	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko*	Nieznana
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--
	Cholestaza wewnątrzwątrobową, żółtaczka	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk naczynioruchowy	--	Bardzo rzadko	Nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry	--	--	Nieznana
	Rumień	Niezbyt często	--	--
	Rumień wielopostaciowy	--	Bardzo rzadko	--
	Wykwit	Rzadko	Niezbyt często	--
	Nadmierne pocenie się	Rzadko	Niezbyt często	--
	Reakcje nadwrażliwości na światło	--	Niezbyt często	--
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Nieznana
	Plamica	--	Niezbyt często	--
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana

	Odbarwienie skóry	--	Niezbyt często	--
	Pokrzywka i inne postacie wysypki	--	Bardzo rzadko	--
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--
	Obrzęk Quinckiego	--	Bardzo rzadko	--
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	--	Nieznana	--
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	--	--
	Kurcze mięśni	Rzadko	Niezbyt często	--
	Ból mięśni	--	Niezbyt często	Nieznana
	Obrzęk okolicy kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	--	--	Nieznana
	Zaburzenia mikcji	--	Niezbyt często	--
	Oddawanie moczu w nocy	--	Niezbyt często	--
	Częstomocz	Rzadko	Niezbyt często	--
	Wielomocz	Rzadko	--	--
	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek	--	--	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	--	Niezbyt często	--
	Zaburzenia erekcji	Rzadko	--	--
	Ginekomastia	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Niezbyt często	--
	Niepokój, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagłe zaczerwienienie twarzy, uczucie gorąca na twarzy	Często	--	--
	Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk	Często	Często	--
	Obrzęki obwodowe	Często	--	--
	Ból	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk tworzący dołek pod wpływem ucisku	Często	--	--
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	--	--	Nieznana
	Zwiększenie masy ciała	--	Niezbyt często	--
	Zmniejszenie masy ciała	--	Niezbyt często	--

* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Dodatkowe informacje na temat produktu złożonego

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

% pacjentów, u których	Walsartan (mg)

wystąpiły obrzęki obwodowe		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	brak danych	brak danych	9,0	9,5

Częstość występowania obrzęków obwodowych po uśrednieniu dla wszystkich dawek wynosiła 5,1% dla produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, opisane wcześniej dla każdego ze składników osobno (amlodypiny lub walsartanu), mogą być również potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Sartesta, nawet, jeśli nie występowały one w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Amlodypina

Często

Senność, zawroty głowy, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek.

Niezbyt często

Bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szum uszny, niedociśnienie, duszność, nieżyt błony śluzowej nosa, wymioty, niestrawność, łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wykwit skórny, ból mięśni, kurcze mięśni, ból, zaburzenia mikcji, zwiększona częstość oddawania moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

Rzadko

Dezorientacja.

Bardzo rzadko

Leukopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa, zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło.

* w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

Nieznana

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, zapalenie naczyń, nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie

podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń dotyczących przedawkowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan. 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, prowadzące do wstrząsu, zakończonego zgonem.

Leczenie

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub w ciągu 2 godzin po zażyciu amlodypiny spowodowało znaczne zmniejszenie absorpcji amlodypiny. Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu Sartesta wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego można podać lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

Ani walsartanu, ani amlodypiny nie można usunąć poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II; preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia, kod ATC: C09DB01

Produkt Sartesta zawiera dwie substancje przeciwnadciśnieniowe o uzupełniającym się mechanizmie działania, stosowane w celu kontrolowania ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wywiera addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym zakresie dawek terapeutycznych. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się przez 24 godziny.

Badania kontrolowane placebo

Ponad 1 400 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało amlodypinę w skojarzeniu z walsartanem 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). Z badania wykluczono pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz z zawałem serca lub udarem mózgu w ciągu ostatniego

roku w wywiadzie.

Badania kontrolowane substancją czynną, u pacjentów, którzy nie reagowali na monoterapię

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej podczas najmniejszego stężenia leku <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem podczas monoterapii walsartanem w dawce 160 mg, u 75% pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 10 mg w skojarzeniu z walsartanem w dawce 160 mg i 62% pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 5 mg w skojarzeniu z walsartanem w dawce 160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów, którzy otrzymywali w dalszym ciągu tylko walsartan w dawce 160 mg. Dodanie amlodypiny w dawce 10 mg i 5 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,0/4,8 mmHg oraz 3,9/2,9 mmHg, w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali w dalszym ciągu tylko walsartan w dawce 160 mg.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej podczas najmniejszego stężenia <90 mmHg pod koniec badania) u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym ciśnieniem podczas monoterapii amlodypiną w dawce 10 mg, u 78% pacjentów otrzymujących amlodypinę w dawce 10 mg w skojarzeniu z walsartanem w dawce 160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów, którzy otrzymywali w dalszym ciągu tylko amlodypinę w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali w dalszym ciągu tylko amlodypinę w dawce 10 mg.

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu oceniano również w kontrolowanym substancją czynną badaniu z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem, ze średnim ciśnieniem rozkurczowym mierzonym w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg i <120 mmHg. W tym badaniu (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), podawanie amlodypiny w skojarzeniu z walsartanem w dawce 5 mg + 160 mg zwiększonej do 10 mg + 160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 36/29 mmHg, w porównaniu z obniżeniem o 32/28 mmHg podczas podawania lizynoprylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem w dawce 10 mg + 12,5 mg zwiększonej do 20 mg + 12,5 mg.

W dwóch długookresowych badaniach uzupełniających, działanie skojarzenia amlodypiny i walsartanu utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie produktu złożonego nie powodowało szybkiego zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Wiek, płeć, rasa ani współczynnik masy ciała (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) nie mają wpływu na reakcję na leczenie skojarzeniem amlodypiny i walsartanu.

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu nie badano w żadnej innej populacji pacjentów, poza pacjentami z nadciśnieniem. Walsartan badano u pacjentów po przebytym zawale serca i z niewydolnością serca. Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu Sartesta hamuje napływ jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Kurczliwość mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od napływu 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 stężenia katecholamin w osoczu.

Stężenie w osoczu koreluje z działaniem, zarówno u osób młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

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

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną, na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na współczynnik dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory i objętość wyrzutową. 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.

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie chorobowości i śmiertelności pod nazwą ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), w celu porównania nowszego leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlorotalidonu w dawce 12,5-25 mg na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania), lub udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ogólnie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy stanowiła choroba wieńcowa zakończona zgonem lub zawał serca niezakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: współczynnik ryzyka (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny, w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Walsartan

Walsartan jest czynnym po podaniu doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT_1 . Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT_1 za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT_2 , co, jak się wydaje, równoważy efekty pobudzenia receptora AT_1 . Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1 i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2 .

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), nazywanej również kininazą II, która

przekształca 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, aby 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 podczas leczenia inhibitorem ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ($p < 0,05$). Walsartan nie wiąże się ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych w regulacji sercowo-naczyniowej.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po doustnym podaniu pojedynczej dawki, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku każdej dawki jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z wystąpieniem nadciśnienia „z odbicia” lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i AIIIRA.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz AIIIRA. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz AIIIRA (patrz punkt 4.4).

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub AIIIRA u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu

Po doustnym podaniu skojarzenia amlodypiny i walsartanu, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągane jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania

skojarzenia amlodypiny i walsartanu odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanym w postaci oddzielnych tabletek.

Amlodypina

Wchłanianie: Po podaniu doustnym tylko amlodypiny w dawce terapeutycznej, 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. W badaniach *in vitro* dotyczących amlodypiny wykazano, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu wiąże się z białkami osocza.

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

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

Walsartan

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza całkowite narażenie na walsartan (mierzone 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.

Metabolizm: 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 nie jest czynny farmakologicznie.

Eliminacja: Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). 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.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku 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 narażeniem na

walsartan.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowite narażenie na walsartan (mierzone wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większe 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

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu

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 odpowiadającego 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina)- krotności dawki klinicznej wynoszącej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. W przypadku większego narażenia, stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka, zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie otrzymującej tylko walsartan (narażenie 8,5-11,0-krotne w odniesieniu do dawki klinicznej 160 mg walsartanu).

W wyniku narażenia odpowiadającego 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina)- krotności dawek klinicznych 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny obserwowano zwiększenie częstości występowania i ciężkości bazofilii/szklwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, jak również śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony środkowej tętniczek. Podobne zmiany odnotowano również w grupie otrzymującej tylko walsartan (narażenie 8,5-11,0-krotne w odniesieniu do dawki klinicznej 160 mg walsartanu).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonym na szczurach zauważono zwiększoną częstość występowania rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nie skostniałych paliczków kończyn przednich w wyniku narażenia na około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina)- krotność w odniesieniu do dawki klinicznej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie odpowiadające 12- krotności dawki klinicznej 160 mg walsartanu). W tym badaniu stwierdzono tylko nieznaczne 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 (na podstawie AUC).

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

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawce około 50-krotnie większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawce do 10 mg/kg na dobę (w przeliczeniu na mg/m² pc., ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano przez 30 dni amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na dobę, nie stwierdzono objawów działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² pc.*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

* Uwzględniając masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Walsartan

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów, dawki toksyczne dla matki (600 mg/kg mc. na dobę), podawane w ostatnich dniach ciąży i podczas laktacji powodowały zmniejszenie przeżywalności, zwolnienie przyrostu masy ciała i opóźnienie rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc. na dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto podanie doustne dawki 320 mg na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

W badaniach nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa, duże dawki walsartanu (200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc. na dobę) są około 6- i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto podanie doustne dawki 320 mg na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

U małp marmozet stosowanie porównywalnych dawek powodowało podobne, ale bardziej nasilone zmiany, szczególnie w nerkach, gdzie rozwinęła się nefropatia, w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi.

W obu gatunkach zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u marmozet. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych, wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma istotnego znaczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PCTFE.

Wielkość opakowań: 1, 7, 14, 28, 30, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sartesta 5 mg + 80 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24313

Sartesta 5 mg + 160 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24314

Sartesta 10 mg + 160 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24315

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.10.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.03.2018 r.