

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2016-0118/19/20
Разрешение №	BC/MK H-p-6012-7
Действителен до	02-09-2022
Добавено №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вамлокс 5 mg/80 mg филмирани таблетки
 Вамлокс 5 mg/160 mg филмирани таблетки
 Вамлокс 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Wamlox 5 mg/80 mg film-coated tablets
 Wamlox 5 mg/160 mg film-coated tablets
 Wamlox 10 mg/160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Вамлокс 5 mg/80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като като амлодипинов безилат (*as amlodipine besilate*) и 80 mg валсартан (*valsartan*).

Вамлокс 5 mg/160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine*) като като амлодипинов безилат (*as amlodipine besilate*) и 160 mg валсартан (*valsartan*).

Вамлокс 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*) като като амлодипинов безилат (*as amlodipine besilate*) и 160 mg валсартан (*valsartan*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Вамлокс 5 mg/80 mg филмирани таблетки:

Кафеникаво-жълти, кръгли, леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени краища и е възможно да имат тъмни петна (диаметър на таблетката: 8 mm, дебелина 3,0 mm–4,3 mm).

Вамлокс 5 mg/160 mg филмирани таблетки:

Кафеникаво-жълти, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки като е възможно да имат тъмни петна (размери на таблетката: 13 mm x 8 mm, дебелина: 3,8 mm–5,4 mm).

Вамлокс 10 mg/160 mg филмирани таблетки:

Бледо кафеникаво-жълти, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки (размери на таблетката: 13 mm x 8 mm, дебелина: 3,8 mm – 5,4 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Вамлокс е показан при възрастни, чието артериално кръвно налягане не се контролира адекватно при монотерапия с амлодипин или валсартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната дозировка на Вамлокс е една таблетка дневно.



Вамлокс 5 mg/80 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с амлодипин 5 mg или валсартан 80 mg.

Вамлокс 5 mg/160 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с амлодипин 5 mg или с валсартан 160 mg самостоятелно.

Вамлокс 10 mg/160 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с амлодипин 10 mg или с валсартан 160 mg самостоятелно или с Вамлокс 5 mg/160 mg.

Вамлокс може да се прилага с или без храна.

Препоръчва се, преди преминаване на лечение с фиксираната комбинация, да се проведе индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти (т.е. амлодипин и валсартан). Когато е подходящо от клинична гледна точка, би могло да се обсъжда директно преминаване от монотерапия към лечение с комбинация от фиксирани дози.

За удобство пациентите, получаващи валсартан и амлодипин като отделни таблетки/капсули, могат да преминат на лечение с Вамлокс, съдържащ същите дози на отделните компоненти.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Няма налични клинични данни при пациенти тежко бъбречно увреждане.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчва мониториране на нивата на калий и креатинин.

Чернодробно увреждане

Вамлокс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Вамлокс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или билиарни обструктивни заболявания (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза на валсартан е 80 mg. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. При преминаване на подходящо подобрени пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) с чернодробно увреждане към амлодипин или към Вамлокс, трябва да се използва най-ниската възможна доза на амлодипин като монотерапия или или на амлодипиновия компонент, съответно.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години по-възрастни)

При пациентите в старческа възраст е необходимо повишено внимание при повишаване на дозата. При преминаване на подходящо подобрени пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) в старческа възраст към амлодипин или към Вамлокс, трябва да се използва най-ниската възможна доза на амлодипин като монотерапия или или на амлодипиновия компонент, съответно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Вамлокс при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват налични данни.



Начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се Вамлокс да се приема с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Едновременната употреба на Вамлокс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. хипертрофична обструктивна кардиомиопатия и високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (АІРА) не трябва да се започват по време на бременност. Освен, ако продължаването на терапията с АІРА се счита за жизнено необходимо, на пациентките, които планират бременност, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АІРА трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

При плацебо контролирани проучвания, ексцесивна хипотония е наблюдавана при 0,4% от пациентите с неусложнена хипертония, лекувани с амлодипин/валсартан. При пациенти, които приемат ангиотензин рецепторни блокери и при които е активирана системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с натриев и/или обемен дефицит, получаващи високи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония.

Преди приложението на амлодипин/валсартан се препоръчва тези състояния да се коригират или пациентите да бъдат под непрекъснат медицински контрол.

Ако при лечение с амлодипин/валсартан настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместителни солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), трябва да се осъществява с повишено внимание и с често мониториране на стойностите на калий.



Стеноза на бъбречна артерия

Амлодипин/валсартан трябва да се използва с повишено внимание за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти може да се получи повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на амлодипин/валсартан при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката. Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозиране. Приложението на амлодипин/валсартан при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с билиарни обструктивни заболявания трябва да се осъществява с повишено внимание.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максимално препоръчваната доза на валсартан е 80 mg.

Увреждане на бъбреците

Не се налага коригиране на дозата на амлодипин/валсартан при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция ($GFR > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). При умерено бъбречно увреждане се препоръчва мониториране на нивата на калий и креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с ангиотензин II антагониста валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система е засегната от първично заболяване.

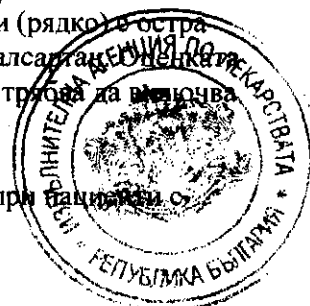
Ангиоедем

Съобщава се за случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с валсартан. Някои от тези пациенти са имали и преди това ангиоедем, при лечение с други лекарствени продукти, включително ACE инхибитори. Амлодипин/валсартан трябва да се спре незабавно при пациентите, които развият ангиоедем и не трябва да се прилага отново.

Сърдечна недостатъчност/постмиокарден инфаркт

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) в остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан. Ученката на пациентите със сърдечна недостатъчност и или постмиокарден инфаркт трябва да включва винаги оценка на бъбречната функция.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти с



NYHA (New York Heart Association Classification) клас III и IV сърдечна недостатъчност, с неischemична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Стеноза на аорта и митрална клапа

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти, страдащи от стеноза на митрална клапа или сигнификантна аортна стеноза, която не е високостепенна.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, АРБ или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и отслабване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, АРБ или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1)

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Вамлокс не е проучван при други групи от пациенти освен такива с хипертония.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, общи за комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия между амлодипин/валсартан и останалите лекарствени продукти.

Да се вземе предвид при едновременно приложение

Други антихипертензивни средства

Често употребяваните антихипертензивни средства (напр. алфа блокери, диуретици) и други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипотензивни нежелани ефекти (напр. трициклически антидепресанти, алфа блокери за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия), могат да повишат антихипертензивния ефект на комбинацията.

Взаимодействия свързани с амлодипин

Не се препоръчва едновременното приложение

Грейпфрут или сок от грейпфрут



Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се специално внимание при едновременно приложение

СУР3А4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до сигнификантно повишаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично мониториране и коригиране на дозата.

СУР3А4 индуктори (антиконвулсанти [напр. карбамазетин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, жълт кантарион)

При едновременно приложение на известни индуктори на СУР3А4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни СУР3А4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Симвастатин

Многократното приложение едновременно на амлодипин 10 mg със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се ограничаване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибриляция и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Такролимус

Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус изисква мониториране на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, когато е целесъобразно.

Кларитромицин

Кларитромицин е инхибитор на СУР3А4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

Да се вземе предвид при едновременно приложение

Други

При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на



аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Взаимодействия свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременно приложение

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при едновременно прилагане на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан. Затова при едновременна употреба се препоръчва внимателно проследяване на серумните нивата на литий. Ако се използва и диуретик, е възможно рискът от литиева токсичност допълнително да се повиши при прием на амлодипин/валсартан.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий

Ако лекарствени продукти, които повлияват нивата на калий се придписват едновременно с валсартан, се препоръчва контрол на плазмените нива на калий.

Изисква се специално внимание при едновременно приложение

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни НСПВС

Може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект, когато ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с НСПВС. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. По тази причина, се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Инхибитори на транспортер за поемане (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксия транспортер (ритонавир)

Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния транспортер за поемане OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на транспортера за поемане (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксия транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.

Двойно блокиране на РААС с АРБ, АСЕ инхибитори или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и отслабване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Други

При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните субстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРА е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до заключения; все пак, слабо повишаване на риска не може да се изключи. Въпреки, че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните антагонисти (АПРА) подобен риск може да съществува за този клас лекарства. Освен, ако продължаването на лечението с АПРА се сметне за жизнено необходимо, пациентите, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРА трябва да се прекрати незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията при терапия с АПРА по време на втория и третия триместър може да доведе до фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че има експозиция на АПРА през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРА, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Поради тази причина лечението с амлодипин/валсартан не се препоръчва, а се предпочита алтернативна терапия, с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или преждевременно родени деца.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на амлодипин/валсартан върху фертилитета.

Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).



Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които приемат амлодипин/валсартан и шофират или работят с машини трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят замаяване и слабост.

Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на амлодипин/валсартан е оценена в пет контролирани клинични проучвания с 5 175 пациенти, 2 613 от които получават валсартан в комбинация с амлодипин. Следващите нежелани реакции са установени като най-често възникващи или с най-голяма значимост, или като най-тежки: назофарингит, грип, свръхчувствителност, главоболие, синкоп, ортостатична хипотония, оток, застоен оток, оток на лицето, периферни отоци, умора, зачервяване, слабост или топли вълни.

Таблично представяне на нежеланите реакции

- Нежеланите реакции са подредени по честота, използвайки следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

MedDRA системно-органични класове	Нежелани реакции	Честота		
		амлодипин/валсартан	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Чести	-	-
	Грип	Чести		--
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин и хематокрит	-	-	С неизвестна честота
	Левкопения	-	Много редки	-
	Неутропения	-	-	С неизвестна честота
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	-	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Редки	Много редки	С неизвестна честота



Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	-	-
	Хиперкалциемия	Нечести	-	-
	Хипергликемия	-	Много редки	-
	Хиперлипидемия	Нечести	-	-
	Хиперурикемия	Нечести	-	-
	Хипокалиемия	Чести	-	-
	Хипонатриемия	Нечести	-	-
Психични нарушения	Депресия	-	Нечести	-
	Тревожност	Редки	-	-
	Инсомния/нарушения на съня	-	Нечести	-
	Промени в настроението	-	Нечести	-
	Обърканост	-	Редки	-
Нарушения на нервната система	Нарушена координация	Нечести	-	-
	Замайност	Нечести	Чести	-
	Замайване при изправяне	Нечести	-	-
	Дисгеузия	-	Нечести	-
	Екстрапирамиден синдром	-	С неизвестна честота	-
	Главоболие	Чести	Чести	-
	Повишен мускулен тонус	-	Много редки	-
	Парестезия	Нечести	Нечести	-
	Периферна невропатия, невропатия	-	Много редки	-
	Сънливост	Нечести	Чести	-
	Синкоп	-	Нечести	-
	Тремор	-	Нечести	-
	Хипоестезия	-	Нечести	-
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Редки	Нечести	-
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Редки	Нечести	-
	Вертиго	Нечести	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести	Чести	-
	Синкоп	Редки	-	-
	Тахикардия	Нечести	-	-
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	-	Много редки	-
	Инфаркт на миокарда	-	Много редки	-



Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	-	Чести	-
	Хипотония	Редки	Нечести	-
	Ортостатична хипотония	Нечести	-	-
	Васкулит	-	Много редки	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести
	Диспнея	-	Нечести	-
	Фаринголарингеална болка	Нечести	-	-
	Ринит	-	Нечести	-
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести
	Промени в чревната перисталтика	-	Нечести	-
	Констипация	Нечести	-	-
	Диария	Нечести	Нечести	-
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	-
	Диспепсия	-	Нечести	-
	Гастрит	-	Много редки	-
	Гингивална хиперплазия	-	Много редки	-
	Гадене	Нечести	Чести	-
	Панкреатит	-	Много редки	-
	повръщане	-	Нечести	-
	Отклонения в чернодробните функционални показатели, включително повишаване на билирубина в кръвта	-	Много редки *	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хепатит	-	Много редки	-
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	-	Много редки	-
	Алоpecia	-	Нечести	-
	Ангиоедем	-	Много редки	С неизвестна честота
	Булозен дерматит	-	-	С неизвестна честота
	Еритема	Нечести	-	-
	Еритема мултиформе	-	Много редки	-
	Екзантема	Редки	Нечести	-



	Хиперхидроза	Редки	Нечести	-
	Реакции на фоточувствителност	-	Нечести	-
	Пруритус	Редки	Нечести	С неизвестна честота
	Пурпура	-	Нечести	-
	Обрив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
	Промяна в цвета на кожата	-	Нечести	-
	Уртикария и други видове обрив	-	Много редки	-
	Ексфолиативен дерматит	-	Много редки	-
	Синдром на Stevens-Johnson	-	Много редки	-
	Оток на Квинке	-	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести	Нечести	-
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	-
	Подуване на ставите	Нечести	-	-
	Мускулни спазми	Редки	Нечести	-
	Миалгия	-	Нечести	С неизвестна честота
	Оток на глезените	-	Чести	-
	Усещане за тежест	Редки	-	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишаване на серумния креатинин	-	-	С неизвестна честота
	Микционни нарушения	-	Нечести	-
	Никтурия	-	Нечести	-
	Полакиурия	Редки	Нечести	-
	Полиурия	Редки	-	-
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	-	Нечести	-
	Еректилна дисфункция	Редки	-	-
	Гинекомастия	-	Нечести	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Нечести	-
	Дискомфорт, неразположение	-	Нечести	-
	Умора	Чести	Чести	-



	Оток на лицето	Чести	-	-
	Зачервяване на лицето, топли вълни	Чести	-	-
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	-	Нечести	-
	Оток	Чести	Чести	-
	Периферни отоци	Чести	-	-
	Болка	-	Нечести	-
	Застоеен оток	Чести	-	-
Изследвания	Повишен калий в кръвта	-	-	С неизвестна честота
	Надаване на тегло	-	Нечести	-
	Понижаване на тегло	-	Нечести	-

* Най-често свързано с холестаза

Допълнителна информация за комбинирания продукт

Периферен оток, известен ефект на амлодипин, като цяло се наблюдава в по-ниска степен при пациенти, които са получавали комбинация амлодипин/валсартан, отколкото при тези, получавали само амлодипин. При двойно-слепи контролирани клинични проучвания, появата на периферен оток според дозата е както следва:

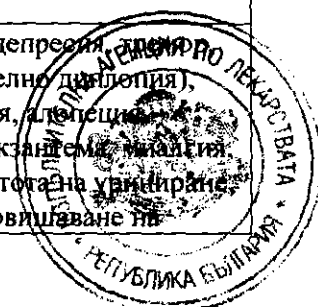
% пациенти, при които се е появил периферен оток		Валсартан (mg)				
		0	40	80	160	320
Амлодипин (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Средният процент на поява на периферен оток, еднакво измерен за всички дози, е 5,1% при комбинацията амлодипин/валсартан.

Допълнителна информация за отделните компоненти

Нежеланите реакции, съобщени за всеки от отделните компоненти (амлодипин или валсартан), могат да бъдат потенциални нежелани реакции също и при приложението на амлодипин/валсартан, дори и да не са наблюдавани в клинични проучвания с този продукт или по време на постмаркетинговия опит.

Амлодипин	
Чести	Сомнолентност, замаяност, палпитации, коремна болка, гадене, отоци на глезените.
Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия, диспепсия, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, зрителни нарушения (включително диплопия), шум в ушите, хипотония, диспнея, ринит, повръщане, диспепсия, ексантема, мигрена, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, екзантема, мигрена, мускулни крампи, болка, микционни нарушения, увеличена честота на уриниране, импотентност, гинекомастия, гърдна болка, неразположение, повишаване на



	теглото, намаляване на теглото
<i>Редки</i>	Обърканост
<i>Много редки</i>	Левкоцитопения, тромбоцитопения, алергични реакции, хипергликемия, хипертония, периферна невропатия, миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене), васкулит, панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците, хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*, ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност.
<i>С неизвестна честота</i>	Екстрапирамидни нарушения
* най-често свързано с холестаза	
Валсартан	
<i>С неизвестна честота</i>	Понижение на хемоглобина, понижение на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения, повишаване на серумния калий, повишаване на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин, бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин, ангиоедем, миалгия, васкулит, свръхчувствителност, включително серумна болест

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит при предозиране с амлодипин/валсартан. Главният симптом при предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония със замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония достигаща до шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането и стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значитимо намалява абсорбцията на продукта. Клинично значимата хипотония поради предозиране на амлодипин/валсартан изисква веднага сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и респираторната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и



диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

И двете вещества, валсартан и амлодипин, не се отстраняват чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II рецепторни антагонисти и калциеви антагонисти, АТС код: C09DB01

Амлодипин/валсартан е комбинация от две антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, а валсартан към класа на ангиотензин II антагонистите. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава артериалното налягане в по-голяма степен отколкото всеки от компонентите по отделно.

Амлодипин/Валсартан

Комбинацията амлодипин и валсартан предизвиква дозозависима адитивна редукция на артериалното налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал. Антихипертензивният ефект на еднократна доза от комбинацията се задържа в продължение на 24 часа.

Плацебо-контролирани изпитвания

Над 1 400 пациенти с хипертония са приемали амлодипин/валсартан веднъж дневно в две плацебо контролирани проучвания. Включени са възрастни с лека до умерена неусложнена есенциална хипертония (средно диастолно налягане в седнало положение ≥ 95 и <110 mmHg). Изключени са пациентите с висок сърдечно съдов риск – сърдечна недостатъчност, захарен диабет тип 1 и недобре контролиран диабет тип 2, анамнеза за миокарден инфаркт или инсулт в последната 1 година.

Активно-контролирани изпитвания при пациенти, не повлияли се от проведена монотерапия

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, паралелно-групово изпитване, показва нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолно налягане в седнало положение <90 mmHg в края на проучването) при пациенти, чието артериално налягане не се контролира достатъчно с валсартан 160 mg, при 75% от пациентите лекувани с амлодипин/валсартан 10 mg/160 mg и при 62% от пациентите лекувани с амлодипин/валсартан 5 mg/160 mg, в сравнение с 53% от пациентите, които остават на валсартан 160 mg. Добавянето на амлодипин 10 mg и 5 mg води до допълнително понижаване на систолното/диастолното артериално налягане с 6,0/4,8 mmHg и съответно 3,9/2,9 mmHg, в сравнение с пациентите, които остават само на терапия с валсартан 160 mg.

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, паралелно-групово изпитване показва нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолно налягане в седнало положение <90 mmHg в края на проучването) при пациенти, чието артериално налягане не се контролира достатъчно с амлодипин 10 mg, при 78% от пациентите лекувани с амлодипин/валсартан 10 mg/160 mg, в сравнение с 67% от пациентите оставащи на терапия с амлодипин 10 mg. Добавянето на валсартан 160 mg води до допълнително понижаване на систолното/диастолното налягане с 2,9/2,1 mmHg в сравнение с пациентите, които остават на



терапия само с амлодипин 10 mg.

Амлодипин/валсартан е изпитван и в активно-контролирано проучване при 130 пациенти с хипертония със средно диастолно налягане в седнало положение ≥ 110 mmHg и < 120 mmHg. В това проучване (изходно артериално налягане 171/113 mmHg) лечението с амлодипин/валсартан 5 mg/160 mg, титриран до 10 mg/160 mg, редуцира артериалното налягане в седнало положение с 36/29 mmHg сравнено с 32/28 mmHg при лечение с лизиноприл/хидрохлоротиазид 10 mg/12,5 mg, титриран до 20 mg/12,5 mg.

В две дългосрочни проучвания за проследяване ефектът на амлодипин/валсартан се запазва за период над една година. Внезапното спиране на лечението с амлодипин/валсартан не се свързва с бързо покачване на артериалното налягане

Възрастта, полът, расата или индексът на телесна маса (≥ 30 kg/ m², < 30 kg/ m²) не повлияват отговора спрямо амлодипин/валсартан.

Амлодипин/валсартан не е проучван при популации от пациенти с други заболявания, различни от хипертония. Валсартан е проучван при пациенти след преживян инфаркт на миокарда и такива със сърдечна недостатъчност. Амлодипин е проучван при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски документирано заболяване на коронарните съдове.

Амлодипин

Амлодипин, компонент от амлодипин/валсартан инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до редуциране на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до понижаване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При продължителна употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в старческа възраст.

При пациенти с хипертония с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Както и при другите блокери на калциевите канали, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) при пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на dP/dt или на левокамерното и диастолното налягане или обем. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, при които амлодипин е прилаган в



комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Употреба при пациенти с хипертония

Рандомизирано двойнослепо проучване за заболяемост и смъртност Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестващ миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или документирано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $P < 0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известното действие на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокирания AT2 рецептор, което изглежда противодейства на ефекта на AT1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT1 рецептора, отколкото към AT2 рецептора.

Валсартан не инхибира АСЕ, известен и като киназа II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като няма ефект върху АСЕ и не се потенцират ефектите на брадикинин и субстанция P, е малко вероятно ангиотензин II рецепторните антагонисти да се свързват с кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с АСЕ инхибитор, случаите на суха кашлица са значително ($P < 0,05$) по-малко при пациентите лекувани с валсартан отколкото при тези лекувани с АСЕ инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан и 19,0% от тези получаващи тиазиден диуретик са имали кашлица, сравнено с 68,5% от лицата лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$). Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след прием.



редовен прием максимума в редукцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Внезапното спиране на лечението с валсартан не се свързва с рибанунд хипертония или с други нежелани клинични реакции.

Други: двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] и VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и АРБ.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и АРБ.

Затова ACE инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или АРБ при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин и валсартан имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/Валсартан

След перорално приложение на амлодипин/валсартан, пикови плазмени концентрации на валсартан и амлодипин се достигат за съответно 3 и 6-8 часа. Степента и размерът на абсорбция на амлодипин/валсартан са еквивалентни на бионаличността на валсартан и амлодипин, приложени като отделни таблетки.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикови плазмени концентрации се достигат за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Обема на разпределение е приблизително 21 l/kg. In vitro проучванията показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.



Биотрансформация: Амлодипин се метаболизира екстензивно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. Десет процента от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

Абсорбция: След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерено чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след храна и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на с или без храна.

Разпределение: Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Биотрансформация: Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Елиминиране: Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ ч и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира основно с фекаса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазмения клирънс на валсартан е приблизително 2 л/ч, а бъбречния клирънс е 0,62 л/ч (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Специални популации

Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни за педиатричната популация.

Старческа възраст (възраст 65 години и повече)

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Има тенденция при пациентите в старческа възраст клирънса на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.



Чернодробно увреждане

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване с приблизително 40-60% на AUC. Средно, при пациенти с леко до умерено тежко изразено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групиран по възраст, пол и тегло). Приложението при пациенти с чернодробно заболяване трябва да се осъществява с повишено внимание (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан

Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани в проучвания при животни имащи вероятна клинична значимост са както следва:

Хистопатологични данни за възпаление са наблюдавани в жлезистия стомах при мъжки плъхове при експозиция от около 1,9 (валсартан) и 2,6 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. При по-високи експозиции има улцерации и ерозии по стомашната лигавица както при женските, така и при мъжките плъхове. Подобни промени се наблюдават и при групата, приемаща само валсартан (експозиция 8,5-11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан).

При експозиция 8-13 (валсартан) и 7-8 (амлодипин) пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин се установяват увеличена честота и тежест на бъбречната тубулна базофилия/ хиалинизация, дилатация и отливки, също и интерстициално лимфоцитно възпаление и хипертрофия на артериоларната медия. Сходни промени се установяват в групата, приемаща само валсартан (експозиция 8,5-11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан).

В проучване за ембрио-фетално развитие при плъхове се наблюдават увеличена честота на дилатирани уретери, малформации на стернума и неосифицирани фаланги на предни лапи при експозиция от около 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. Дилатирани уретери се наблюдават и в групата само с валсартан (експозиция 12 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан). В това проучване има само слабо изразени белези на майчина токсичност (умерена редукция на телесното тегло). Нивото, при което не се наблюдават ефекти по отношение на развитието е 3-(валсартан) и 4-(амлодипин) пъти над клиничната експозиция (на базата на AUC).

За отделните съставки няма доказателства за мутагенност, кластогенен ефект и карциногенност.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват забавяне на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза



за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m^2). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg , са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, приемали две години амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m^2) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 $\text{mg}/\text{ден}$ и пациент с тегло 60 kg)

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на уреята в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 $\text{mg}/\text{ден}$ и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в сравними дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишаване на уреята и креатинина.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Манитол



Магнезиев стеарат
Кроскармелоза натрий
Повидон K25
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие:

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3 000
Талк
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC-Al фолио): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Вамлокс 5 mg/80 mg – Рег. № 20160118
Вамлокс 5 mg/160 mg – Рег. № 20160119
Вамлокс 10 mg/160 mg – Рег. № 20160120

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 13.04.2016
Дата на последно подновяване: 19.01.2021



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05 Август 2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

