# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160717/15
Разрешение № II-35811-2 / 08-12-2016
Одобрение № ...../.....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валтензам 5 mg/160 mg филмирани таблетки
Valtensam 5 mg/160 mg film-coated tablets

Валтензам 10 mg/160 mg филмирани таблетки
Valtensam 10 mg/160 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валтензам 5 mg/160 mg - всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine)*, като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*) и 160 mg валсартан (*valsartan*).
Валтензам 10 mg/160 mg - всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine)*, като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*) и 160 mg валсартан (*valsartan*).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

5 mg/160 mg
Жълти, с размери 13,5 x 7 mm, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с надпис "2" от едната страна и "LD" от другата страна.

10 mg/160 mg
Бели, с размери 13,5 x 7 mm, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с надпис "3" от едната страна и "LD" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

<u>Дозировка</u>
Препоръчителната дозировка на Валтензам е една таблетка дневно.

Валтензам 5 mg/160 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с 5 mg амлодипин или 160 mg валсартан.

Валтензам 10 mg/160 mg може да се прилага при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно при монотерапия с 10 mg амлодипин или 160 mg валсартан или с Валтензам 5 mg/160 mg.

Валтензам може да се приема независимо от приема на храна.

Преди преминаване към комбинацията с фиксирана доза се препоръчва индивидуално титриране на дозата с отделните компоненти (т.е. амлодипин и валсартан). Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се разгледа директно преминаване от монотерапия към комбинацията с фиксирани дози.

За удобство, пациенти, които приемат валсартан и амлодипин като отделни таблетки/капсули могат да преминат на лечение с Валтензам, който съдържа същите дози на отделните компоненти.

*Бъбречно увреждане*
Няма налични клинични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При умерено изразено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване на нивата на калия и креатинина.

*Чернодробно увреждане*
Валтензам е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Необходимо е повишено внимание при прилагането на Валтензам на пациенти с чернодробно увреждане или обструктивни заболявания на жлъчните пътища (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчителна доза е 80 mg валсартан. Не са уточнени препоръките относно дозата на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При преминаване на подходящи пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) и чернодробно увреждане към лечение с амлодипин или Валтензам, трябва да се използва най-ниската налична доза за монотерапия с амлодипин или съответно като част от комбинация.

*Старческа възраст (на 65 или повече години)*
При пациентите в старческа възраст е необходимо повишено внимание при повишаване на дозата. При преминаване на подходящи пациенти в старческа възраст с хипертония (вж. точка 4.1) към лечение с амлодипин или Валтензам, трябва да се използва най-ниската налична доза за монотерапия с амлодипин или съответно като част от комбинация.

*Педиатрична популация*
Безопасността и ефикасността на Валтензам при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

<u>Начин на приложение</u>
Перорално приложение
Препоръчва се Валтензам да се приема с малко количество вода.

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Едновременната употреба на Валтензам с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 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
Лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентки, които планират да забременеят, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с AIIPA се счита за жизнено важно. При установяване на бременност лечението с AIIPA трябва веднага да се преустанови и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит
В плацебо контролирани проучвания, при 0,4% от пациентите с неусложнена хипертония, лекувани с Валтензам се наблюдава ексцесивна хипотония. При пациенти с активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. пациенти с натриев и/или обемен дефицит, които приемат високи дози диуретици), които приемат ангиотензин рецепторни блокери може да настъпи симптоматична хипотония. Преди приложението на Валтензам се препоръчва тези състояния да се коригират или пациентите да бъдат под стриктно лекарско наблюдение в началото на лечението.

Ако при лечение с Валтензам настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да продължи след стабилизиране на артериалното налягане.

Хиперкалиемия
Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат 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
Валтензам трябва да се прилага 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 уреята в кръвта и серумният креатинин могат да се повишат.

Бъбречна трансплантация
До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Валтензам при пациенти с наскоро проведена бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане
Валсартан се елиминира предимно непроменен чрез жлъчката. При пациенти с нарушена чернодробна функция полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи; не са уточнени препоръки за дозировката. Особено внимание се изисква при приложението на Валтензам на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с обструктивни заболявания на жлъчните пътища.

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

Бъбречно увреждане
При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR >30 ml/min/1,73 $m^2$) не се налага адаптиране на дозата на Валтензам. При умерено бъбречно увреждане се препоръчва проследяване на нивата на калий и на креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм
Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с ангиотензин II рецепторния антагонист валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система е засегната от първичното заболяване.

Ангиоедем
При пациенти, лекувани с валсартан се съобщава 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 . Някои от тези пациенти и преди това са получавали ангиоедем при лечение с други лекарствени продукти, включително АСЕ инхибитори. При пациенти, които получат ангиоедем, употребата на Валтензам трябва да се преустанови веднага и той не трябва да се прилага повторно.

Сърдечна недостатъчност/постмиокарден инфаркт
При предразположени индивиди могат да се очакват промени в бъбречната функция вследствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни антагонисти е свързано с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност или постмиокарден инфаркт винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неисхемична 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.

Калциевите антагонисти, 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.

Аортна и митрална клапна стеноза
Както при всички други вазодилататори е необходимо повишено внимание при пациенти, страдащи от митрална клапна стеноза или значима аортна стеноза, която не е високостепенна.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, АIIРА или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АIIРА или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

Валтензам не е проучван при други популации от пациенти, освен такива с хипертония.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, общи за комбинацията
Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия между Валтензам и други лекарствени продукти.

*Да се вземат 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 лекарствени

реакции (напр. трициклични антидепресани, алфа-блокери за лечение на бенигнена простатна хиперплазия), могат да повишат антихипертензивния ефект на комбинацията.

Взаимодействия свързани с амлодипин

*Не се препоръчва едновременно 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, което води до засилени антихипертензивни ефекти.

*Изисква се специално внимание при едновременно приложение*
*Инхибитори на CYP3A4*
Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимикотици; макролиди, като еритромицин или кларитромицин; верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациенти в старческа възраст. Може да се наложи клинично проследяване и адаптиране на дозата.

*Индуктори на CYP3A4 (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, Hypericum perforatum)*
Няма налични данни относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва с повишено внимание едновременно с индуктори на CYP3A4.

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременното му приложение с амлодипин. За да се избегне токсичност, предизвикана от такролимус, при приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус се налага проследяване на нивата на такролимус, когато е целесъобразно.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

*Симвастатин*
Едновременното приложение на амлодипин в многократни дози от 10 mg и 80 mg симвастатин води до повишаване на експозицията на симвастатин със 77% в сравнение със симвастатин монотерапия. При пациентите на терапия с амлодипин се препоръчва дозата на симвастатин да се ограничи до 20 mg дневно.

*Дантролен (инфузия)*
След приложение на верапамил и дантролен интравенозно при животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия. При пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия се препоръчва да се избягва едновременното приложение с калциеви антагонисти, като амлодипин, поради риск от хиперкалиемия.

*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*
При едновременно прилагане на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан, се съобщава за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност. Поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване на серумните нивата на литий при едновременна употреба. Ако се прилага и диуретик се предполага, че рискът от литиева токсичност може да бъде допълнително повишен с Валтензам.

*Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта, и други вещества, които могат да повишат нивата на калий*
Ако едновременно с валсартан се предписва лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва проследяване на плазмените нива на калий.

*Изисква се специално внимание при едновременно приложение*
*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина (>3 g/ден) и неселективни НСВПС*
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. Следователно се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

*Инхибитори на транспортера за чернодробно захващане (рифампицин, циклоспорин) или на транспортера за чернодробен ефлукс (ритонавир)*
Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб показват, че валсартан е субстрат на транспортера за чернодробно захващане OATP1B1 и на транспортера за чернодробен ефлукс MRP2. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на транспортерите за ефлукс (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. При започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства се изискват подходящи интензивни грижи.

*Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*
Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин - алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване 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 вещества: циметидин, варфарин, фуроземид, 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). Употреба по време на бременност се препоръчва само когато не съществува по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване е с по-висок риск за майката и плода.

*Валсартан*

| |
|---|
| Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIPA) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIPA 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 ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, слабо повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIPA) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Пациентки, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност, освен ако продължаването на терапията с AIIPA се счита за жизнено важно. При установяване на бременност, лечението с AIIPA трябва да се преустанови веднага и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на AIIPA по време на втория и третия триместър на бременността може да предизвика фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на AIIPA от втория триместър на бременността, се препоръчва изследване на бъбречната функция и на черепа на плода чрез ултразвук.

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

Кърмене

Липсва информация относно употребата на Валтензам по време на кърмене. Ето защо, употребата на Валтензам по време на кърмене не се препоръчва. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени и недоносени бебета.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Валтензам върху фертилитета.

*Валсартан*

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при перорален прием на дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора на база $mg/m^2$ (изчислението се отнася за пероралнa доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

*Амлодипин*

При някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти, 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 плъховете от мъжки пол (вж.точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, които приемат Валтензам и шофират или работят с машини трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят умора и замаяност.

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Валтензам е оценена в пет контролирани клинични проучвания с 5 175 пациенти, 2 613 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин. Следните 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, периферен оток, умора, зачервяване, астения и топли вълни.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като е използвана следната класификация: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥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 системо-органни класове** | **Нежелани реакции** | **Честота** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Валтензам** | **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 | -- |
| | Объркаост | -- | Редки | -- |
| Нарушения на нервната система | Нарушена координация | Нечести | -- | -- |
| | Замаяност | Нечести | Чести | -- |
| | Постурална замаяност | Нечести | -- | -- |
| | Дисгеузия | -- | Нечести | -- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Екстрапирамиден синдром | -- | С неизвестна честота | -- |
| | Главоболие | Чести | Чести | -- |
| | Хипертонус | -- | Много редки | -- |
| | Парестезии | Нечести | Нечести | -- |
| | Периферна невропатия, невропатия | -- | Много редки | -- |
| | Сомнолентност | 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 | -- |
| | Световъртеж | Нечести | -- | Нечести |
| Сърдечни нарушения | Палпитации | Нечести | Чести | -- |
| | Синкоп | Редки | -- | -- |
| | Тахикардия | Нечести | -- | -- |
| | Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) | -- | Много редки | -- |
| | Миокарден инфаркт | -- | 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 | -- |
| | Запек | Нечести | -- | -- |
| | Диария | Нечести | Нечести | -- |
| | Сухота в устата | Нечести | Нечести | -- |
| | Диспепсия | -- | Нечести | -- |
| | Гастрит | -- | Много редки | -- |
| | Хиперплазия на венците | -- | Много редки | -- |
| | Гадене | Нечести | Чести | -- |
| | Панкреатит | -- | Много редки | -- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Повръщане | -- | Нечести | -- |
| Хепатобилиарни нарушения | Отклонения в чернодробните функционални показатели, включително повишаване на билирубина в кръвта | -- | Много редки* | С неизвестна честота |
| | Хепатит | -- | Много редки | -- |
| | Интрахепатална холестаза, жълтеница | -- | Много редки | -- |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Алопеция | -- | Нечести | -- |
| | Ангиоедем | -- | Много редки | С неизвестна честота |
| | Булозен дерматит | -- | -- | С неизвестна честота |
| | Еритема | Нечести | -- | -- |
| | Еритема мултиформе | -- | Много редки | -- |
| | Екзантем | Редки | Нечести | -- |
| | Хиперхидроза | Редки | Нечести | -- |
| | Реакция 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 Quincke | -- | Много редки | -- |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия | Нечести | Нечести | -- |
| | Болки в гърба | Нечести | Нечести | -- |
| | Оток 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 | Повишен креатинин в серума | -- | -- | С неизвестна честота |
| | Микционни нарушения | -- | Нечести | -- |
| | Никтурия | -- | Нечести | -- |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Полакиурия | Редки | Нечести | -- |
| | Полиурия | Редки | -- | -- |
| | Бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане | -- | -- | С неизвестна честота |
| Нарушения на възпроизводителна-та система и гърдата | Импотентност | -- | Нечести | -- |
| | Еректилна дисфункция | Редки | -- | -- |
| | Гинекомастия | -- | Нечести | -- |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Астения | Чести | Нечести | -- |
| | Дискомфорт, общо неразположение | -- | Нечести | -- |
| | Умора | Чести | Чести | Нечести |
| | Оток на лицето | Чести | -- | -- |
| | Зачервяване на лицето, топли вълни | Чести | -- | -- |
| | Болка в гърдите, която не е със сърдечен произход | -- | Нечести | -- |
| | Оток | Чести | Чести | -- |
| | Периферен оток | Чести | -- | -- |
| | Болка | -- | Нечести | -- |
| | Застоен оток | Чести | -- | -- |
| Изследвания | Повишен калий в кръвта | -- | -- | С неизвестна честота |
| | Повишаване на теглото | -- | Нечести | -- |
| | Понижаване на теглото | -- | Нечести | -- |

*Най-често свързано с холестаза

<u>Допълнителна информация за комбинирания продукт</u>
Периферният оток е познат ефект на амлодипина и като цяло се наблюдава с по-ниска честота при пациенти, които са приемали комбинацията амлодипин/валсартан, отколкото при тези, които приемат само амлодипин. В двойно-слепи контролирани клинични проучвания честотата на периферния оток в зависимост от дозата е както следва:

| % пациенти, получили периферен оток | | **Валсартан (mg)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| **Амлодипин (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 | неприложимо | неприложимо | 9,0 | 9,5 |

Средната честота на периферен оток, еднакво измерена за всички дози, е 5,1% при комбинацията амлодипин/валсартан.

<u>Допълнителна информация за отделните съставки</u>
Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки (амлодипин или валсартан), могат да бъдат потенциални нежелани реакции също и при приложението на Валтензам, дори и да не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на постмаркетинговия опит.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

*Амлодипин*

| | |
|---|---|
| *Чести* | Сомнолентност, замаяност, палпитации, коремна болка, гадене, оток на глезените. |
| *Нечести* | Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия, тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, зрителни нарушения (включително диплопия), шум в ушите, хипотония, диспнея, ринит, повръщане, диспепсия, алопеция, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, екзантема, миалгия, мускулни крампи, болка, микционни нарушения, увеличена честота на уриниране, импотентност, гинекомастия, гръдна болка, общо неразположение, повишаване на теглото, намаляване на теглото. |
| *Редки* | Объркаост. |
| *Много редки* | Левкопения, 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. |

*най-често свързани с холестаза

Съобщава се за екстрапирамиден синдром в изключителни случаи.

*Валсартан*

| | |
|---|---|
| *С неизвестна честота* | Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения, повишаване на серумния калий, повишаване на стойностите на чернодробните функционални изследвания, включително повишаване на серумния билирубин, бъбречна недостатъчност и бъбречно 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

## 4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит с предозиране на Валтензам. Основните симптоми на предозиране с валсартан вероятно са изразена хипотония със замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и вероятно до рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и пролонгирана системна хипотония и шок с фатален изход.

Лечение

Ако продуктът е погълнат наскоро, може да се предизвика повръщане или да се направи стомашна промивка. Доказано е, че приложението на активен въглен при здрави доброволци веднага или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на амлодипин. Клинично значимата хипотония, вследствие на предозиране с Валтензам, изисква активна поддържаща сърдечносъдова терапия, включително често мониториране на сърдечната и дихателна функция, високо повдигане на крайниците и наблюдение на количеството циркулиращи течности и на отделената урина. Вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма противопоказания за неговата употреба. Интравенозно приложение на калциев глюконат може да спомогне за отстраняване на ефектите от блокиране на калциевите канали.

Както валсартан, така и амлодипин не се очистват при хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Валтензам е комбинация от две антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм за 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 намалява артериалното налягане в по-голяма степен отколкото всеки от компонентите поотделно.

<u>Амлодипин/Валсартан</u>
Комбинацията на амлодипин и валсартан предизвиква дозозависимо адитивно понижаване 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 проучвания*
Над 1 400 пациенти с хипертония са приемали Валтензам веднъж дневно в две плацебо контролирани проучвания. Включени са възрастни с лека до умерена неусложнена есенциална хипертония (средно диастолно артериално налягане в седнало положение ≥95 и <110 mmHg). Не са включени пациентите с висок сърдечно-съдов риск – сърдечна недостатъчност, захарен диабет тип 1 и недобре контролиран диабет тип 2 и с анамнеза за миокарден инфаркт или инсулт в последната 1 година.

*Активно-контролирани проучвания при пациенти, които не са се повлияли от монотерапия*
В многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, паралелногрупово изпитване, се наблюдава нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолно налягане в седнало положение <90 mmHg в края на проучването) при 75% от пациентите, лекувани с 10 mg/160 mg амлодипин/валсартан, които не са се повлияли достатъчно от 160 mg валсартан и при 62% от пациентите, лекувани с 5 mg/160 mg амлодипин/валсартан, в сравнение с 53% от пациентите, останали на терапия със 160 mg валсартан. Добавянето на 10 mg и 5 mg амлодипин предизвиква допълнително понижаване на систолното/диастолното артериално налягане, съответно с 6,0/4,8 mmHg и 3,9/2,9 mmHg, в сравнение с пациентите, които остават само на терапия със 160 mg валсартан.

В многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, паралелногрупово изпитване се наблюдава нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолно налягане в седнало положение <90 mmHg в края на проучването) при 78% от пациентите лекувани с 10 mg/160 mg амлодипин/валсартан, които не са се повлияли достатъчно от 10 mg амлодипин в сравнение с 67% от пациентите, останали на терапия с 10 mg амлодипин. Добавянето на 160 mg валсартан води до допълнително понижаване на систолното/диастолното налягане с 2,9/2,1 mmHg в сравнение с пациентите, останали на терапия само с 10 mg амлодипин.

Валтензам е изпитван също 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 Валтензам 5 mg/160 mg, титриран до 10 mg/160 mg, понижава артериалното налягане в седнало положение с 36/29 mmHg, в сравненние 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 Валтензам се запазва за период над една година. Внезапното преустановяване на лечението с Валтензам не се свързва с бързо покачване на артериалното налягане.

Възрастта, полът, расата или индексът на телесна маса (≥30 kg/m$^2$, <30 kg/m$^2$) не повлияват отговора спрямо Валтензам.

Валтензам не е проучван при популации от пациенти с други заболявания, различни от хипертония. Валсартан е проучван при пациенти след прекаран 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.

<u>Амлодипин</u>
Компонентът на Валтензам, амлодипин, инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура. Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура, което води до намаляване на периферното съдово съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва както с дихидропиридиновите, така и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовата гладка мускулатура са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

След приложение на терапевтични дози при пациенти с хипертония амлодипин предизвиква вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична 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 и нормална бъбречна функция, терапевтичните дози на амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на скоростта 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 камерна функция, 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 при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция или атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти или с хипертония или със стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти върху ехографските параметри на електрокардиограмата.

*Употреба при пациенти с хипертония*
При пациенти с лека до умерена хипертония е проведено рандомизирано, двойно-сляпо проучване за оценка на заболеваемост-смъртност, наречено ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), за да се сравни терапията с по-новите лекарствени средства: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокер на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE-инхибитор), като терапия от първа линия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 или повече години са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително прекаран миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано 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 електрокардиография (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е съставна от фатална исхемична болест на сърцето 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 съставния комбиниран сърдечно-съдов критерий) е 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.

<u>Валсартан</u>
Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатото действие на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокирания рецепторен подтип AT2, 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 ACE, известен и като киназа II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху ACE и не 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 ACE инхибитор, честотата на суха кашлица е значимо (P <0,05) по-ниска при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при тези, които са лекувани с ACE инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинично проучване при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан и 19,0% от тези, получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, сравнено с 68,5% от лицата лекувани с ACE инхибитор (p <0,05). Валсартан не се свързва към рецепторите на други хормони и не блокира йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до спадане на артериалното налягане, без повлияване на сърдечната честота.

При повечето пациенти, след приложението на еднократна доза перорално, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а максимално понижаване на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава повече от 24 часа след приема. При многократно приложение 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 продължителна терапия. Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с ребаунд хипертония или с други нежелани клинични събития.

<u>Други: двойно блокиране на рени- ангиотензин-алдостероновата система (РААС)</u>
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от

Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ 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 АСЕ инхибитори и АРБ.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или АРБ при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и 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 представляващите 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 Валтензам, максимални плазмени концентрации на валсартан и амлодипин се достигат съответно за 3 и 6-8 часа. Скоростта и степента на абсорбция на Валтензам са еквивалентни на бионаличността на валсартан и амлодипин, приложени като отделни таблетки.

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

*Разпределение*
Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин 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. Стационарни плазмени концентрации се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от изходния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

*Абсорбция*

След перорално приложение само на валсартан максимални плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определено чрез AUC) на валсартан с около 40% и максималната плазмена концентрация (Cmax) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите, приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче, не се съпровожда от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема както на гладно, така и след нахранване.

*Разпределение*

Обемът на разпределение на валсартан в стационарно състояние след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини (94-97%), предимно 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 хидроксиметаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

*Елиминиране*

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{½\alpha}$ <1 h и $t_{½\beta}$ около 9 h).

Валсартан се елиминира основно чрез фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата), предимно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/h, а бъбречният му клирънс е 0,62 l/h (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 (65 или повече години)*

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. При пациентите в старческа възраст има тенденция към намаляване на клирънса на амлодипин, което предизвиква покачване на площта под кривата (AUC) и удължаване на елиминационния полуживот. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст, отколкото при по-млади пациенти, поради което се изисква повишено внимание при повишаване на дозата.

*Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при бъбречно увреждане. 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 на 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 на AUC с приблизително 40-60%. Като цяло, 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 (групирани по възраст, пол и тегло). При пациенти с чернодробно заболяване се изисква повишено внимание (вж. точка 4.2).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

*Амлодипин/валсартан*
Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в проучвания при животни с вероятно клинично значение са както следва:
Хистопатологични признаци за възпаление на жлезистия стомах са наблюдавани 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, която приема 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 признаци 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 или карциногенност.

*Амлодипин*
<u>Репродуктивна токсичност</u>
Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване 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, въз основа на mg/kg.

<u>Нарушения във фертилитета</u>
Не се наблюдава ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (животните от мъжки пол са лекувани 64 дни, а от женски пол - 14 дни преди чифтосването) в дневни дози до 10 mg/kg (8 пъти* по-високи от максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg, изчислена на база $mg/m^2$). В друго проучване върху плъхове, при което животните от мъжки пол са лекувани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни в дози, сравними с дозите, прилагани при хора, изчислени на база mg/kg се наблюдават понижени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижаване на спермалната плътност и на броя на зрелите сперматиди и Сертолиеви клетки.

<u>Карциногенеза, мутагенеза</u>
Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/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 максималната поносима 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 mg/kg/ден) през 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). При плъхове тези дози (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на $mg/m^2$ (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/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 mg/kg/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 mg/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 повишение на уреята и креатинина в кръвта.

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

Сърцевина на таблетката:
Микрокристална целулоза
Повидон (К-29/32)
Кроскармелоза натрий
Талк
Магнезиев стеарат

Покритие:
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол

*Само за таблетки 5 mg/160 mg:*
Жълт железен оксид (Е172)

### 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

PVC/PVDC-Al блистери
Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 или 280 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

## 8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА