

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2016 5714/15
Разрешение №	B61MK7HP-60206-7
Дата на издаване	12-09-2022

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 besylate*) и 160 mg валсартан (*valsartan*).

Валтензам 10 mg/160 mg - всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*), като амлодипинов безилат (*amlodipine besylate*) 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

Дозировка

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.

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.

Начин на приложение

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 валсартан 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

Лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентки, които планират да забременеят, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АПРА се счита за жизнено важно. При установяване на бременност лечението с АПРА 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 амлодипин/валсартан 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 амлодипин/валсартан се препоръчва тези състояния да се коригират или пациентите да бъдат под стриктно лекарско наблюдение в началото на лечението.

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 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

Амлодипин/валсартан 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 амлодипин/валсартан 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 амлодипин/валсартан 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 ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) не се налага адаптиране на дозата на амлодипин/валсартан. 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 получават ангиоедем, употребата на амлодипин/валсартан 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 неискемична 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, АПРА 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, АПРА 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 АПРА не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Амлодипин/валсартан не е проучван при други популации от пациенти, освен такива с хипертония.

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмпръчка, 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 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 антидепресанти, алфа-блокери за лечение на бенигна 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)

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 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 CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

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 в кръвта и адаптиране на дозата 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 хиперкалциемия. При пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при овладяване на маларията



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 конвертирация 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 амлодипин/валсартан.

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 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. 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 с следните вещества: 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).

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 (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 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 (АПРА) 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 АПРА се счита за жизнено важно. При установяване на бременност, лечението с АПРА трябва да се преустанови веднага и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на АПРА 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 АПРА от втория триместър на бременността, се препоръчва изследване на бъбречната функция и на черепа на плода чрез ултразвук.

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

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Липсва информация относно употребата на валсартан по време на кърмене. Ето защо, употребата на амлодипин/валсартан 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 амлодипин/валсартан 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/m² (изчислението се отнася за перорална 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 амлодипин/валсартан 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 замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на амлодипин/валсартан 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 ($\geq 1/10$); 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-органни 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	--	Нечести	--
	Обърканост	--	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	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	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
	Булезен 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	--	Нечести	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--
	Ексфолиативен дерматит	--	Много редки	--
	Синдром на Stevens-Johnson	--	Много редки	--
	Оток на Quincke	--	Много редки	--
	Токсична епидермална некролиза		С неизвестна честота	
Нарушения на мускулно-	Артралгия	Нечести	Нечести	



скелетната система и съединителната тъкан	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 възпроизводителната 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	--	Нечести	--
	Оток	Чести	Чести	--
	Периферен оток	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--
	Застоен оток	Чести	--	--
Изследвания	Повишен калий в кръвта	--	--	С неизвестна честота
	Повишаване на теллото	--	Нечести	--
	Понижаване на теллото	--	Нечести	--

*Най-често свързано с холестаза

Допълнителна информация за комбинирания продукт

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	2,4	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.

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки (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 или по време на постмаркетинговия опит.

Амлодипин

<i>Чести</i>	Сомнолентност, замаяност, палпитации, коремна болка, гадене, оток на глезените.
<i>Нечести</i>	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия, тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, зрителни нарушения (включително диплопия), шум в ушите, хипотония, диспнея, ринит, повръщане, диспепсия, алоpecia, 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 теллото, намаляване на теллото.
<i>Редки</i>	Обърканост.
<i>Много редки</i>	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

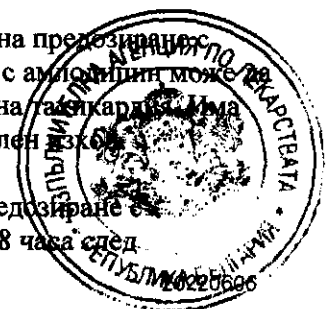
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна 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 амлодипин/валсартан. Основните симптоми на предозиране с валсартан вероятно са изразена хипотония със замаяност. Предозирането с амлодипин може доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и вероятно до рефлехторна тахикардия. Има съобщения за изразена и пролонгирана системна хипотония и 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, 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 амлодипин/валсартан, 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

Амлодипин/валсартан 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.

Амлодипин/Валсартан

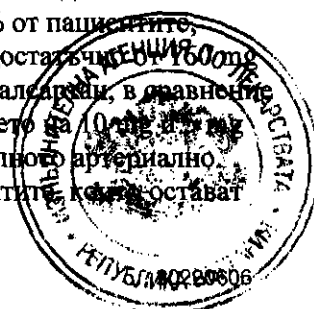
Комбинацията на амлодипин и валсартан предизвиква дозозависимо адитивно понижаване на артериалното налягане в рамките на терапевтичния дозов интервал. Антихипертензивният ефект на еднократна доза от комбинацията се задържа в продължение на 24 часа.

Плацебо-контролирани проучвания

Над 1 400 пациенти с хипертония са приемали амлодипин/валсартан веднъж дневно в две плацебо контролирани проучвания. Включени са възрастни с лека до умерена неусложнена есенциална хипертония (средно диастолично 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 диастолично 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 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 амлодипин предизвиква допълнително понижаване на систолното/диастолично 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 диастолично 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/диастоличното 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 диастолично 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, понижават артериалното налягане в седнало положение с 36/29 mmHg, в сравнение 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 преустановяване 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 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.

Амлодипин

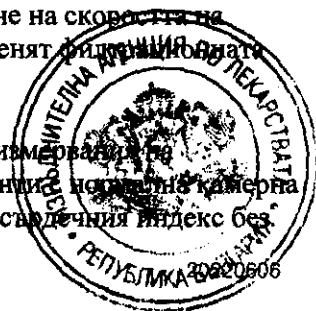
Компонентът на амлодипин/валсартан, амлодипин, инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура. Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура, което води до намаляване на периферното 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 бързината на 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 заболяемост-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 (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (АСЕ-инхибитор), като терапия от първа линия с тази на тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно.

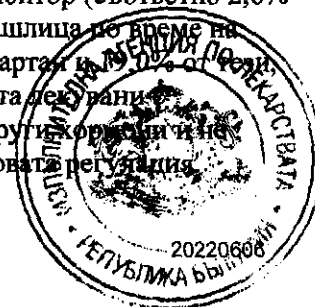
Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 или повече години са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително прекаран миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) 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] $p=0,20$.

Валсартан

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 АСЕ, известен и като киназа II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ 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 АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значимо ($P <0,05$) по-ниска при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при тези, които са лекувани с АСЕ инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинично проучване 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 имат кашлица, сравнено с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор ($p <0,05$). Валсартан не се свързва към рецепторите на други йонни канали, 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 редуцията 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.

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 - 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 ACE инхибитор и APB.

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 APB.

ACE инхибитори и APB 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 ACE инхибитор или APB 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 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, максимални плазмени концентрации на валсартан и амлодипин се достигат съответно за 3 и 6-8 часа. Скоростта и степента на абсорбция на амлодипин/валсартан са еквивалентни на бионаличността на валсартан и амлодипин, приложени като отделни таблетки.

Амлодипин

Абсорбция

SE/H/1609/001-002/1A/019



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.

Елиминирание

Елиминиранието на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминирание 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 (C_{max}) 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 редуция на AUC, обаче, не се съпровожда от клинично значима редуция 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.

Елиминирание

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ h и $t_{1/2\beta}$ 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 по-висока 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

Репродуктивна токсичност

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.

Нарушения във фертилитета

Не се наблюдава ефект върху фертилитета на плъхове, лекувани с амлодипин (животни от мъжки пол са лекувани 64 дни, а от женски пол - 14 дни преди чифтосването) в дозата до



10 mg/kg (8 пъти* по-високи от максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). 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.

Карциногенеза, мутагенеза

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/m²) 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/m² (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/m² (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 (K-29/32)
Кроскармелоза натрий

SE/H/1609/001-002/IA/019



Талк
Магнезиев стеарат

Покритие:
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол

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

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 на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Валтензам 5 mg/160 mg - рег. № 20160414
Валтензам 10 mg/160 mg - рег. № 20160415

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

Дата на първо разрешаване: 08.12.2016 г.
Дата на последно подновяване: 10.05.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

SE/H/1609/001-002/IA/019



08.06.2022

SE/H/1609/001-002/A/019

