

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160101/02
Разрешение №	BG/MMP-60051-9
Действителен до	24-08-2022
Добро №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсавил АМ 5 mg/160 mg филмирани таблетки
Валсавил АМ 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Valsavil AM 5 mg/160 mg film-coated tablets
Valsavil AM 10mg/160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валсавил АМ 5 mg/160 mg филмирани таблетки

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

Валсавил АМ 10mg/160 mg филмирани таблетки

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Валсавил АМ 5 mg/160 mg филмирани таблетки са тъмножълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с дължина 14,6 mm ± 0,2 mm и ширина 6,8 mm ± 0,2 mm .

Валсавил АМ 10 mg/160 mg филмирани таблетки са светложълти, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с дължина 14,6 mm ± 0,2 mm и ширина 6,8 mm ± 0,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Валсавил АМ е показан при възрастни пациенти, чието артериално кръвно налягане не се контролира оптимално с монотерапия с амлодипин или валсартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната дозировка на Валсавил АМ е една таблетка дневно.

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



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

Валсавил АМ може да се прилага независимо от храненето.

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

За удобство пациентите, които приемат валсартан и амлодипин като отделни таблетки могат да преминат на лечение с Валсавил АМ, съдържащ същите дози на отделните компоненти.

Бъбречно увреждане

Няма налични клинични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчва следене на нивата на калий и креатинин.

Чернодробно увреждане

Валсавил АМ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Валсавил АМ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или билиарни обструктивни заболявания (вж. точка 4.4).

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

Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени.

Пациенти в старческа възраст (на/над 65 години)

При пациенти в старческа възраст е необходимо повишено внимание, особено при увеличаване на дозата. При преминаване на подходящи пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) към лечение с амлодипин или Валсавил АМ, трябва да се използва най-ниската налична доза на амлодипин, прилаган като монотерапия или съответно като част от комбинация.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на Валсавил АМ при деца на възраст под 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се Валсавил АМ да се приема с малко количество вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза;
- Тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) и при пациенти на хемодиализа;
- Едновременната употреба на Валсавил АМ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73m²) (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: По време на бременност не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА). Освен ако терапията с АПРА не е крайно необходима, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност, лечението трябва да бъде прекратено незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

В плацебо контролирани проучвания, ексцесивна хипотония се наблюдава при 0,4% от пациентите с неусложнена хипертония, лекувани с Валсавил АМ. Симптоматична хипотония може да настъпи при пациенти, които приемат ангиотензин II рецепторни блокери и при които е активирана системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с натриев и/или обемен дефицит, които приемат високи дози диуретици). Препоръчва се лечение на това състояние, преди да бъде назначена терапия с Валсавил АМ или стриктно медицинско наблюдение при започване на лечението.

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

Хиперкалиемия

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

Стеноза на бъбречна артерия

Валсавил АМ трябва да се прилага с повишено внимание за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек, тъй като при такива пациенти може да се получи повишаване на уреята в кръвта и на серумния креатинин.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Валсавил АМ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

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

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

Бъбречно увреждане



Не се налага коригиране на дозата на Валсавил АМ при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция ($GFR >30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). При умерено бъбречно увреждане се препоръчва следене на нивата на калий и креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Ангиоедем

Съобщава се за случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с валсартан. Някои от тези пациенти са имали в миналото ангиоедем, при лечение с други лекарствени продукти, включително АСЕ инхибитори. Валсавил АМ трябва да бъде незабавно преустановен при пациенти, които получават ангиоедем и не трябва да им бъде прилаган отново.

Сърдечна недостатъчност/постмиокарден инфаркт

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

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти с NYHA (New York Heart Association Classification) клас III и IV сърдечна недостатъчност, с неischemична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

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

Аортна и митрална клапна стеноза

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти, със стеноза на митралната клапа или аортна стеноза, която не е високостепенна.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери 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, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Валсавил АМ е проучван само при пациенти с хипертония.

Помощни вещества



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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие **Взаимодействия, общи за комбинацията**

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия между Валсавил АМ и други лекарствени продукти.

Да се вземе предвид едновременното приложение

Други антихипертензивни средства

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

Взаимодействия свързани с амлодипин

Не се препоръчва едновременното приложение

Грейпфрут или сок от грейпфрут

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

Изисква се специално внимание при едновременно приложение

CYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, 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 пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори (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).

Симвастатин

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

Дантролен (инфузия)

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

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 едновременна употреба на АСЕ инхибитори и литий, се съобщава за обратимо покачване на серумната литиева концентрация и повишаване на токсичността на лития. Въпреки липсата на опит от едновременното приложение на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако едновременното приложение на валсартан и литий се счита за необходимо, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на литий (виж точка 4.4).

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 и периодично изследване на плазмените нива на калий.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

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

Може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект, когато ангиотензин II рецепторни блокери се прилагат едновременно с НСПВС. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин ангиотензин II рецепторни блокери и НСПВС може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция и повишаване нивото на серумния калий. В този случай се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и оптимална хидратация на пациента.

Инхибитори на ълтейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксия транспортер (ритонавир)

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

Двойно блокиране на РААС с АРБ, АСЕ инхибитори или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че 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, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин



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

Валсартан

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, малко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при АПРА, подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРА терапията се сметне за жизнено важно, пациентки с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРА незабавно да се преустанови и, ако е уместно да се започне алтернативна терапия.

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

В случай че се установи експозиция на АПРА от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук. Новородени, чийто майки са приемали АПРА, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

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

Фертилитет

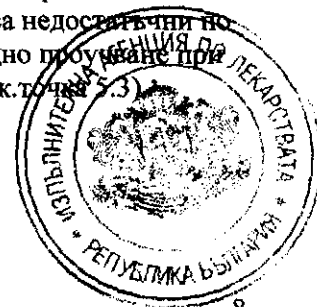
Няма клинични проучвания относно влиянието на Валсавил АМ върху фертилитета.

Валсартан

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

Амлодипин

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



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които приемат Валсавил АМ и шофират или работят с машини трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят умора и замаяване.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота със следните означения: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системно-органични класове	Нежелани реакции	Честота		
		Валсавил АМ	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Чести Чести	-	-
	Грипоподобни симптоми			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижаване на хемоглобина и хематокрита			С неизвестна честота
	Левкопения		Много редки	
	Неутропения			С неизвестна честота
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура		Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--
	Хипергликемия	--	Много редки	--
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--
	Хипокалиемия	Чести	--	--
	Хипонатриемия	Нечести	--	--
Психични нарушения	Депресия	--	Нечести	
	Тревожност	Редки	--	
	Инсомния/нарушения на съня	--	Нечести	



	Промени в настроението	--	Нечести	--	
	Обърканост	--	Редки	--	
Нарушения на нервната система	Нарушена координация	Нечести	--	--	
	Замаяност	Нечести	Чести	--	
	Постурална замаяност	Нечести	--	--	
	Дисгеузия	--	Нечести	--	
	Екстрапирамиден синдром	--	С неизвестна честота	--	
	Главоболне	Чести	Чести	--	
	Хипертония	--	Много редки	--	
	Парестезии	Нечести	Нечести	--	
	Периферна невропатия, невропатия, невропатия	--	Много редки	--	
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--	
		Синкоп	--	Нечести	--
		Тремор	--	Нечести	--
	Хипостезия		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		



	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	Повишаване на чернодробните ензими, включително повишаване на серумния билирубин	--	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
	Еритем	Нечести	--	--
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--
	Екзантем	Редки	Нечести	--
	Хиперхидроза	Редки	Нечести	--
	Реакции на фоточувствителност	--	Нечести	--
	Пруритус	Редки	Нечести	С неизвестна честота
	Пурпура	--	Нечести	--
	Обрив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
	Промяна в цвета на кожата	--	Нечести	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--
	Ексфолиативен дерматит	--	Много редки	--
	Синдром на Stevens-Johnson	--	Много редки	--
	Едем на Quincke	--	Много редки	--
	Токсична епидрмална некролиза		С неизвестна честота	
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	
	Оток на глезените	--	Чести	



	Усещане за тежест	Редки	--	--
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишаване на серумния креатинин	--	--	С неизвестна честота
	Микционни нарушения	--	Нечести	--
	Никтурия	--	Нечести	--
	Полакиурия	Редки	Нечести	--
	Полиурия	Редки	--	--
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	--	Нечести	--
	Еректилна дисфункция	Редки	--	--
	Гинекомастия	--	Нечести	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астенция	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 свързана със сърцето	--	Нечести	--
	Оток	Чести	Чести	--
	Периферни отоци	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--
	Застоен оток	Чести	--	--
Изследвания	Повишаване на серумния калий	--	--	С неизвестна честота
	Повишаване на теглото	--	Нечести	--
	Понижаване на теглото	--	Нечести	--

Допълнителна информация за комбинирания продукт

Периферен едем – познат ефект на амлодипин – като цяло се наблюдава в по-ниска степен на поява при пациентите получавали комбинация амлодипин/валсартан, отколкото при тези, получавали само амлодипин. В хода на двойно-слепи контролирани клинични проучвания, появата на периферен едем според дозата е както следва:

% пациенти с периферна едема		Валсартан (mg)				
		0	40	80	160	320
амлодипин	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	няма	няма	9,0	8,2

Средният процент на поява на периферна едема, еднакво измерен за всички дози 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 Валсавил АМ, дори и да не са наблюдавани в клинични проучвания с този продукт или по време на постмаркетинговия опит.

Амлодипин	
<i>Чести</i>	Сомнолентност, замаяност, палпитации, коремна болка, гадене, отоци 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, диспелсия, алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, 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>	Левкоцитопения, тромбоцитопения, алергични реакции, хипергликемия, хипертония, периферна невропатия, миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене), васкулит, панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците, хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*, ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Quincke, фоточувствителност.
Валсартан	
<i>С неизвестна честота</i>	Понижение на хемоглобина, понижение на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения, повишаване на серумния калий, повишаване на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин, бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин, ангиоедем, миалгия, васкулит, свръхчувствителност, включително серумна болест.

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

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 между лекарствения продукт и нежеланите реакции. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8



1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

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

Лечение

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на продукта. Клинично значимата хипотония поради предозиране на Валсавил АМ изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Валсартан 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 блокери и калциеви антагонисти, АТС код: C09DB01

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

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 изпитвания

Над 1 400 пациенти с хипертония са приемали Валсавил АМ веднъж дневно в две плацебо контролирани проучвания. Включени са възрастни с лека до умерена неусложнена есенциална хипертония (средно диастолично 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, анамнеза за миокарден инфаркт или инсулт в последната 1 година.

Активно-контролирани изпитвания при пациенти, неповлияли се от проведена монотерапия

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

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

Валсавил АМ е изпитван 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 Валсавил АМ 5 mg/160 mg, титриран до 10 mg/160 mg, понижава артериалното налягане в седнало положение с 36/29 mmHg сравнено с 32/28 mmHg при лечение с лизиноприл/хидрохлоротиазид 10 mg/12,5 mg, титриран до 20 mg/12,5 mg.

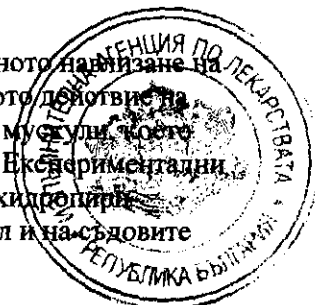
В две дългосрочни проучвания за проследяване ефектът на Валсавил АМ се запазва за период над една година. Внезапното преустановяване на лечението с Валсавил АМ не се свързва с бързо покачване на артериалното налягане.

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

Валсавил АМ 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

Амлодипин, който влиза в състава на Валсавил АМ инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите



гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до 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, с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

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

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

Употреба при пациенти с хипертония

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

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш 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 електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%). Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,20% 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 терапията 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 въздейства селективно върху AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират не блокирания AT2 рецептор, което изглежда противодейства на ефекта на AT1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT1 рецептора, отколкото към AT2 рецептора.

Валсартан не инхибира ACE, известен и като киназа II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и понижава брадикинина. Тъй като няма ефект върху ACE и не се потенцират ефектите на брадикинин и субстанция P, е малко вероятно ангиотензин II рецепторните антагонисти да се свързват с кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с ACE инхибитор, изявата на суха кашлица е значимо ($P < 0,05$) по-малка при пациентите лекувани с валсартан отколкото при тези лекувани с ACE инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинични проучвания 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 и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.

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

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимумът в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с рибануд хипертония или с други нежелани клинични реакции.

Двойна блокада на ренин – ангиотензин – алдостероновата система

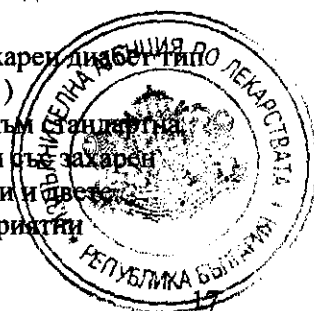
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова 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 ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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 ангиотензин II-рецепторен блокер 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



последници. 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 Валсавил АМ, пикови плазмени концентрации на валсартан и амлодипин се достигат за съответно 3 и 6-8 часа. Степента и скоростта на абсорбция на Валсавил АМ са еквивалентни на бионаличността на валсартан и амлодипин, приложени като отделни таблетки.

Амлодипин

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

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

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

Елиминиране: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

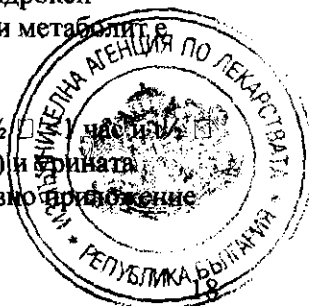
Валсартан

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

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

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

Елиминиране: Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение



плазмения клирънс на валсартан е приблизително 2 1/ч, а бъбречния клирънс е 0,62 1/ч (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Специални популации

Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни за пациентите на възраст под 18 години.

Пациенти в старческа възраст (възраст над 65 години)

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. 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). Приложението при пациенти с чернодробно заболяване трябва да се осъществява с повишено внимание (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан

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

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

При експозиция 8-13 (валсартан) и 7-8 (амлодипин) пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин се установяват увеличена честота и тежест на бъбречната тубулна базофилия/ хиалинизация, дилатация и отливки, също и интерстициално лимфоцитно възпаление и хипертрофия на артериоларната медия. Сходни промени се установяват в групата приемаща само валсартан (експозиция 8,5-11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан). В проучване за ембрио-фетално развитие при плъхове се наблюдават увеличена честота на дилатирани уретери, малформации на стернума и неосифицирани фаланги на предни лапи при експозиция от около 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. Дилатирани уретери се наблюдават и в групата само валсартан (експозиция 12 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан). В това проучване има още слабо изразени белези на майчина токсичност (умерена редукция на телесното тегло). Нищо, при което не се наблюдават ефекти по отношение на развитието е 3-(валсартан) (амлодипин) пъти над клиничната експозиция (на базата на AUC).



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

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, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Канцерогенеза, мутагенеза

Няма данни за канцерогенност 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 максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове. Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

Валсартан

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

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 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 плазмената урея, 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 подобни дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

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 мармозетките. 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

Микрокристална целулоза
Повидон
Нишесте, прежелатинизирано
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Кросповидон
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Пречистена вода

Покритие (Състав на Опадрай жълт)
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Талк (E553b)
Макрогол 8000 (E1521)
Черен железен оксид (E172; за 5 mg /160 mg филмирани таблетки)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °С в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от прозрачно PVC/ TE/PVdC/AL фолио.

Блистери от прозрачно PVC/ TE/PVdC/AL фолио, перфорирано на отделни дозови единици.

Количество(а) в една опаковка: 10,14, 28, 30,56, 60, 84, 90, 98, 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Валсавил АМ 5 mg/160 mg – Рег. № 20160101

Валсавил АМ 10 mg/160 mg – Рег. № 20160102

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

Дата на първо разрешаване: 29.03.2016

Дата на последно подновяване: 06.04.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2022