

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160080
Разрешение № В 61 М 7 М Р - 60300
Действителен до 21-09-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азбима 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Asbima 10 mg /160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Азбима 10 mg/160 mg филмирани таблетки

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

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 18,5 mg сорбитол (E-420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Азбима 10 mg/160 mg филмирани таблетки: Жълта, продълговата филмирана таблетка с делителна черта, с размери приблизително 14×7 mm. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Азбима е показан при възрастни, при които не се постига контрол на артериалното налягане при монотерапия с амлодипин или валсартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Азбима е една таблетка дневно.

Азбима 10 mg / 160 mg филмирани таблетки: може да се прилага при пациенти, при които не се постига контрол на артериалното налягане с амлодипин 10 mg или валсартан 160 mg самостоятелно, или с Азбима 5 mg / 160 mg.

Препоръчва се индивидуално титриране на дозата на отделните съставки (т.е. амлодипин и валсартан), преди преминаване към комбинация с фиксирани дози. Може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към комбинация с фиксирани дози, когато е подходящо от клинична гледна точка.

За удобство, пациентите, които получават валсартан и амлодипин като отделни таблетки/капсули, могат да преминат на лечение с Азбима който съдържа същите дози на отделните съставки.

Бъбречно увреждане

Липсват клинични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При умерено бъбречно увреждане се препоръчва следене на нивата на калия и креатинина.



Чернодробно увреждане

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

Необходимо е повишено внимание при прилагане на Азбима при пациенти с чернодробно увреждане или билиарни обструктивни заболявания (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане без холестаза, максималната препоръчителна доза е 80 mg валсартан. Не са установени препоръки за дозировката на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

При преминаване на подходящите пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) и чернодробно увреждане към лечение с амлодипин или Азбима, трябва да се използва най-ниската налична доза амлодипин като монотерапия, или съответно като част от комбинация.

Старческа възраст (възраст \geq 65 години)

Необходимо е повишено внимание при повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст. При преминаване на подходящите пациенти в старческа възраст с хипертония (вж. точка 4.1) към лечение с амлодипин или Азбима, трябва да се използва най-ниската налична доза амлодипин като монотерапия, или съответно като част от комбинация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Азбима при деца на възраст < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Препоръчително е Азбима да се приема с малко вода. Азбима може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Едновременната употреба с алискирен-съдържащи продукти 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 лявата камера (напр. хипертрофична обструктивна кардиомиопатия и високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност с 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 (AIIARs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIARs. Когато се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с натриев и/или обем дефицит



Тежка хипотония е наблюдавана при 0,4% от пациентите с неусложнена хипертония, лекувани с амлодипин/валсартан в плацебо контролирани проучвания. При пациенти с хиперактивност на ренин-ангиотензинова система (например пациенти с натриев и/или обем дефицит, получаващи високи дози диуретици), които приемат ангиотензин рецепторни антагонисти, може да настъпи симптоматична хипотония. Препоръчва се това състояние да бъде коригирано преди приложение на амлодипин/валсартан или пациентите да бъдат под непрекъснат медицински контрол в началото на лечението.

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

Хиперкалиемия

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и др.) трябва да става внимателно с често мониториране на калиевите нива.

Стеноза на бъбречна артерия

Амлодипин/валсартан трябва да се използва с повишено внимание при лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като серумната урея и креатинин могат да се повишат при тези пациенти.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на амлодипин/валсартан 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; препоръки за дозировката не са установени. Необходимо е особено внимание при приложение на амлодипин/валсартан при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане или билиарни обструктивни заболявания.

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

Бъбречно увреждане

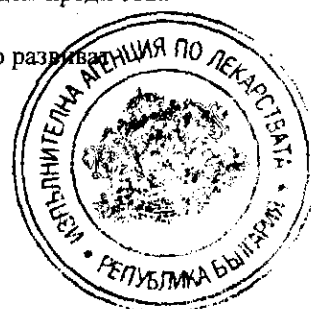
Не се изисква коригиране на дозата на амлодипин/валсартан при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Препоръчва се мониториране на серумните нива на калий и креатинин при умерено бъбречно увреждане.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния антагонист валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензинова система е засегната от основното заболяване.

Ангиоедем

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



Сърдечна недостатъчност/състояние след миокарден инфаркт

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни антагонисти може да доведе до олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са били съобщени и при валсартан. Оценката на пациентите с бъбречна недостатъчност или след инфаркт на миокарда трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция.

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

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

Аортна и митрална клапна стеноза

Както и при другите вазодилататори, необходимо е специално внимание при пациенти, страдащи от митрална 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, 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 проследяване 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.

Амлодипин/валсартан не е проучван при друга популация пациенти, освен тези с хипертония.

Помощни вещества

Азбима 10 mg/160 mg филмирани таблетки: Този лекарствен продукт съдържа 18,5 mg сорбитол във всяка таблетка.

Адитивният ефект от едновременното приложение на продукти съдържащи сорбитол (или фруктоза) и приемът на сорбитол (или фруктоза) с храната трябва да се вземе в предвид. Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други лекарствени продукти за перорално приложение при едновременната им употреба.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, така че на практика е „без натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, общи за комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия на амлодипин/валсартан с други лекарствени продукти.



Да се има предвид при едновременно приложение

Други антихипертензивни средства

Често използваните антихипертензивни средства (напр. алфа-блокери, диуретици) и други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипотензивни нежелани реакции (напр. трициклични антидепресанти, алфа-блокери за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата) могат да засилят 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 и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

СУРЗА4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУРЗА4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да увеличи значително експозицията на амлодипин, което да доведе до повишен риск от хипотония. Клиничната проява на тези фармакокинетични промени може да е по-изразена при хора в старческа възраст. Препоръчва се внимателно клинично проследяване на пациента и може да се изисква корекция на дозата.

СУРЗА4 индуктори (антиконвулсивни средства [напр. карбамазетин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, жълт кантарион - *Hypericum perforatum*)

При едновременно приложение на известни индуктори на СУРЗА4, 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 СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион)

Такролимус

При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

Симвастатин

Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg води до увеличаване на експозицията на симвастатин със 77%, в сравнение със 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 фатално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при лечение на малигна хипертермия.

Да се има 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

Има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на литий и литиева токсичност при едновременно приложение на на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs), включително валсартан. Поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване на нивата на литий при едновременна употреба. Ако се прилага и диуретик, има вероятност рискът от литиева токсичност да се увеличи допълнително при приложение на 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 мониториране на плазмените нива на калий.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС

Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) се прилагат едновременно с НСПВС може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременната употреба на AIIAs с НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. За това се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

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

Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб показват, че валсартан е субстрат на чернодробния транспортер на захващане OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение на инхибитори на транспортера на захващане (рифампицин, циклоспорин) или 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 РААС чрез комбинирана употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна 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, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност не е установена. В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато заболяването само по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

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



Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

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

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIIAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIIAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Амлодипин

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

Амлодипин/валсартан

Тъй като липсва информация относно употребата на амлодипин/валсартан по време на кърмене, амлодипин/валсартан не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Фертилитет

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

Валсартан

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

Амлодипин

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които приемат амлодипин/валсартан и шофират или работят с машини, трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят 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 амлодипин/валсартан е оценена в пет контролирани клинични изпитвания при 5 175 пациенти; 2 613 от които са получавали валсартан в комбинация с амлодипин. Следните нежелани реакции са наблюдавани най-често и са с най-голяма значимост или 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 с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	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	–	–
	Безсъние / 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	–
	Екстрапирамидни нарушения	–	С неизвестна честота	–
	Главоболие	Чести	Чести	–
	Повишен мускулен тонус	–	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 окото 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 чести	–
	Миокарден инфаркт	–	Много редки	–
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	–	Чести	–
	Хипотония	Редки	Нечести	–
	Ортостатична хипотония	Нечести	–	–
	Васкулит	–	Много редки	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести
	Диспнея	–	Нечести	–
	Фаринголарингеална болка	Нечести	–	–
	Ринит	–	Нечести	–
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести
	Промени в чревната перисталтика	–	Нечести	–
	Запек	Нечести	–	–
	Диария	Нечести	Нечести	–
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	–
	Диспепсия	–	Нечести	–
	Гастрит	–	Много редки	–
	Хиперплазия на венците	–	Много редки	–



	Гадене	Нечести	Чести	–	
	Панкреатит	–	Много редки	–	
	Повръщане	–	Нечести	–	
Хепатобилиарни нарушения	Отклонения в чернодробните функционални тестове, включително повишен билирубин в кръвта	–	Много редки*	С неизвестна честота	
	Хепатит	–	Много редки	–	
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	–	Много редки	–	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	–	Нечести	–	
	Ангиоедем	–	Много редки	С неизвестна честота	
	Булозен дерматит	–	–	С неизвестна честота	
	Еритем	Нечести	–	–	
	Еритема мултиформе	–	Много редки	–	
	Екзантем	Редки	Нечести	–	
	Хиперхидроза	Редки	Нечести	–	
	Реакция на фоточувствителност	–	Нечести	–	
	Пруритус	Редки	Нечести	С неизвестна честота	
	Пурпура	–	Нечести	–	
	Обрив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	
	Промяна в цвета на кожата	–	Нечести	–	
	Уртикария и други видове обрив	–	Много редки	–	
	Ексфолиативен дерматит	–	Много редки	–	
	Синдром на Stevens-Johnson	–	Много редки	–	
	Едем на Quincke	–	Много редки	–	
	Токсична епидермална некролиза	–	С неизвестна честота	–	
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести	Нечести	–
		Болка в гърба	Нечести	Нечести	–
		Оток на ставите	Нечести	–	–
Мускулни спазми		Редки	Нечести	–	
Миалгия		–	Нечести	–	



				неизвестна честота
	Оток на глезените	–	Чести	–
	Чувство на тежест	Редки	–	–
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта	–	–	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 свързана със сърцето	–	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 комбинацията

Периферен оток, позната нежелана реакция на амлодипин, като цяло се наблюдава в по-ниска честота при пациенти, които получават комбинация от амлодипин/валсартан, отколкото при тези, които получават само амлодипин. При двойно-слепи, контролирани клинични изпитвания, честотата на периферен оток в зависимост от дозата е, както следва:

% пациенти с периферен оток		Валсартан (mg)				
		0	40	80	160	320
Амлодипин (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	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

Амлодипин

Чести:	Сомнолентност, замаяност, палпитации, коремна болка, гадене, оток на глезените
Нечести:	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия, тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, зрителни нарушения (включително диплопия), шум в ушите, хипотония, диспнея, ринит, повръщане, диспепсия, 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.
Редки:	Обърканост
Много редки:	Левкоцитопения, тромбоцитопения, алергични реакции, хипергликемия, повишен мускулен тонус, 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.

С неизвестна честота

* най-често свързани с холестаза

Валсартан

С неизвестна честота:	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, неутропения, тромбоцитопения, повишаване на серумния калий, повишаване на показателите за чернодробната функция, включително повишаване на серумния билирубин, бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане, повишаване на серумния креатинин, ангиоедем, миалгия, васкулит, свръхчувствителност, включително серумна болест. 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 изпитвания или по време на постмаркетинговия период.
-----------------------	---

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит с предозиране на амлодипин/валсартан.

Основният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално удължена 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.

Управление

Ако продуктът е погълнат наскоро, могат да се приложат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значитимо намалява абсорбцията му. Клинично значимата хипотония поради предозиране на амлодипин/валсартан 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-ангиотензин- системата; ангиотензин II рецепторни рецепторни блокери (ARBs) и блокери на калциевите канали, АТС код: C09DB01.

Азбима е комбинация от две антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, а валсартан към класа на ангиотензин II антагонистите. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като намалява артериалното налягане в по-голяма степен отколкото всяка една от съставките поотделно.

Амлодипин/ валсартан

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

Плацебо-контролирани изпитвания

Повече от 1 400 пациенти с хипертония са приемали амлодипин/валсартан веднъж дневно в две плацебо контролирани изпитвания. Включени са възрастни с лека до умерена неусложнена есенциална хипертония (средно диастолично налягане в седнало положение ≥ 95 и < 140 mmHg). Пациентите с висок сърдечно съдов риск – сърдечна недостатъчност, захарен диабет тип 2



недобре контролиран диабет тип 2, анамнеза за миокарден инфаркт или инсулт в последната 1 година са били изключени от изпитванията.

Контролирани с активен сравнителен продукт изпитвания при пациенти, които не се повлияват от монотерапия

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, паралелногрупово изпитване показва нормализиране на артериалното налягане (най-ниска стойност на диастолично налягане в седнало положение <90 mmHg в края на изпитването) 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-ниска стойност на диастолично налягане в седнало положение <90 mmHg в края на изпитването) 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.

Амлодипин/валсартан 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 амлодипин/валсартан 5 mg/160 mg, титриран до 10 mg/160 mg, понижава 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 сърдечна недостатъчност. Амлодипин е проучван при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски документирана коронарна болест на сърцето.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на амлодипин/валсартан, инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечно-съдовата гладка мускулатура. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху гладката мускулатура на съдовете, което води до намаляване на периферното съдово 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 съдовата гладка мускулатура 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 при млади възрастни и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтични 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 камерна функция, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на контрактилитета и помпената функция (dP/dt) или на левокамерното теледиастолично налягане или обем. При проучвания за хемодинамиката, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в терапевтичния дозов диапазон при здрави животни и хора, дори когато се прилага едновременно с бета-блокери при хора.

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

Употреба при пациенти с хипертония

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

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст ≥ 55 години са 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-холестерол с висока плътност < 35 mg/dl или $< 0,906$ mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиография (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е съставна 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 (RR) 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 значимо 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 въздейства селективно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните ефекти на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT_1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокирания AT_2 рецепторен подтип, което изглежда противодейства на ефекта на AT_1 рецептора. Валсартан не проявява никакви



частична агонистична активност към AT_1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT_1 рецептора, отколкото към AT_2 рецептора.

Валсартан не инхибира АСЕ, известен и като киназа II, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като няма ефект върху АСЕ и не се потенцират ефектите на брадикинин или субстанция Р, е малко вероятно ангиотензин II рецепторните антагонисти да се свързват с кашлица. В клинични изпитвания, в които валсартан е сравняван с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значимо ($P < 0,05$) по-ниска при пациентите, лекувани с валсартан, отколкото при тези, лекувани с АСЕ инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинично изпитване при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от участниците в изпитването, приемащи валсартан и 19,0% от тези приемащи тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от пациентите, лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$). Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечносъдовата регулация.

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

При повечето пациенти, след приложение на единична перорална доза, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а максималното понижаване на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава повече от 24 часа след приложение. При редовен прием, максималното понижаване 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.

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

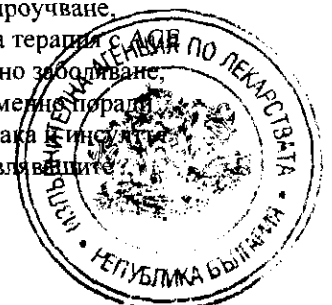
Две големи рандомизирани контролирани изпитвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - Текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично изпитване, свързано с развитие на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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова 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 сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро бъбречно увреждане и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и АРБ.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - Клинично изпитване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или АРБ при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и резултатите са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляват



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 за съответно 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

След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, максимални 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

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 основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Елиминиране

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

Валсартан

Абсорбция

След перорално приложение на валсартан, максималните 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 максималната плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са сходни в групите, приемали лекарството след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се съпътства от клинично значимо намаляване 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%), главно със серумния албумин.

Биотрансформация

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



Елиминиране

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ 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, плазменият клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречният 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)

Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Старческа възраст (възраст ≥ 65 години)

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. При пациенти в старческа възраст клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до повишаване на площта под кривата (AUC) и елиминационния полуживот. Средната системна AUC на 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 от бъбречното увреждане. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава зависимост между бъбречната функция и системната експозиция на валсартан.

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин с последващо повишаване на AUC с приблизително 40-60%. Средно при пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване, експозицията на валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групирани по възраст, пол и тегло). Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно заболяване (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан

Нежеланите реакции, наблюдавани в проучванията при животни, които имат вероятно клинично значение, са следните:

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 се наблюдават улцерации и ерозии на стомашната лигавица както при женските, така и при мъжките плъхове. Подобни промени се наблюдават и при групата, третирана само с 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 повишена честота и тежест на бъбречната тубулна базофилия/ хиалинизация, дилатация и отливки, също и интерстициално лимфоцитно възпаление и хипертрофия на артериоларната медия. Сходни промени се наблюдават и в групата, третирана само с валсартан (експозиция 8,5-11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан).

В проучване за ембриофетално развитие при плъхове се наблюдават повишена честота на дилатирани уретери, малформации на стернума и неосифицирани фаланги на предни лапи при експозиция от около 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg



валсартан и 10 mg амлодипин. Дилатирани уретери се наблюдават и в групата само с валсартан (експозиция 12 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан). В това проучване има само слабо изразени белези на майчина токсичност (умерена редуция 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).

Няма доказателства за мутагенност, кластогенен ефект или карциногенност за отделните съставки.

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 максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

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

Карциногенен, мутагенен потенциал

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани в продължение на 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 на mg/m²) е 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 пациент 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, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При плъхове, токсични за майката дози (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 показателите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и промени в бъбречната хемодинамика (намаляване на уреята в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжки). 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 повишаване 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. За терапевтични дози на валсартан при хора, хипертрофията на бъбречните юкстагломерулни клетки не от значение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Силицифицирана микрокристална целулоза (микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен),
Сорбитол (E 420),
Магнезиев карбонат,
Прежелатинизирано нишесте,
Частично прежелатинизирано нишесте,
Повидон 25,
Натриев стеарил фумарат,
Натриев лаурил сулфат,
Кросповидон тип А,
Колоиден безводен силициев диоксид,
Микрокристална целулоза.

Покритие на таблетката

Хипромелоза 2910/5,
Макрогол 6000,
Титанов диоксид (E 171),
Талк,
Жълт железен оксид (E 172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Aclar/PVC/Al блистери

Един блистер съдържа 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10,
Dolní Měcholupy,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160080

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

Дата на първо разрешаване: 26.02.2016 г.
Дата на подновяване на разрешението за употреба: 10.06.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17.06.2022 г.

