# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Вамлокс 5 mg/80 mg филм-обложени таблети
Вамлокс 5 mg/160 mg филм-обложени таблети
Вамлокс 10 mg/160 mg филм-обложени таблети

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета од 5 mg/80 mg содржи 6,94 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 5 mg амлодипин) и 80 mg валсартан.
Секоја филм-обложена таблета од 5 mg/160 mg содржи 6,94 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 5 mg амлодипин) и 160 mg валсартан.
Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/160 mg содржи 13,88 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 10 mg амлодипин) и 160 mg валсартан.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Филм-обложените таблети Вамлокс од 5 mg/80 mg се кафеникаво жолти, тркалезни, малку биконвексни, филм-обложени таблети со закосени рабови и со можни темни дамки (дијаметар на таблетата: 8 mm, дебелина; 3,0 mm – 4,3 mm).
Филм-обложените таблети Вамлокс од 5 mg/160 mg се кафеникаво жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети со можни темни дамки (димензија на таблетата: 13 mm x 8 mm, дебелина; 3,8 mm – 5,4 mm).
Филм-обложените таблети Вамлокс од 10 mg/160 mg се бледо кафеникаво жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети (димензија на таблетата: 13 mm x 8 mm, дебелина; 3.8 mm - 5.4 mm).

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Терапија на есенцијална хипертензија.

Лекот Вамлокс е индициран кај возрасни чиј крвен притисок не е соодветно контролиран со амлодипин или валсартан како монотерапија.

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

**Дозирање**
Препорачаната доза на лекот Вамлокс е една таблета дневно.

Филм-обложените таблети Вамлокс од 5 mg/80 mg може да се администрираат кај пациенти чиј што крвен притисок не е соодветно контролиран со доза на амлодипин од 5 mg или доза на валсартан од 80 mg дадени поединечно.

Филм-обложените таблети Вамлокс од 5 mg/160 mg може да се администрираат кај пациенти чиј што крвен притисок не е соодветно контролиран со доза на амлодипин 5 mg или доза на

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
СКОПЈЕ • SHKUP

валсартан од 160 mg дадени поединечно.

Филм-обложените таблети Вамлокс од 10 mg/160 mg може да се администрираат кај пациенти чиј што крвен притисок не е соодветно контролиран со доза на амлодипин од 10 mg или доза на валсартан од 160 mg дадени поединечно, или со таблетите Вамлокс од 5 mg/160 mg.

Лекот Вамлокс може да се користи со или без храна.

Се препорачува индивидуална титрација на дозата со посебните компонентите (на пр. амлодипин и валсартан) пред да се премине на фиксно дозната комбинација. Кога е клинички соодветно, може да се разгледа директно преминување од монотерапија на фиксно дозната комбинација.

За да им се олесни, пациентите кои примаат валсартан и амлодипин како одделни таблети/капсули може да се префрлат на лекот Вамлокс што ги содржи истите дози на истите компоненти.

**Ренално нарушување**

Нема достапни клинички податоци кај пациентите со сериозно ренално нарушување. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно до умерено ренално нарушување. При умерено ренално нарушување се препорачува мониторинг на нивоата на калиум и креатинин.

**Хепатално нарушување**

Лекот Вамокс е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3).

Треба да се внимава при администрирање на лекот Вамлокс кај пациенти со нарушување на црниот дроб или опструктивни билијарни нарушувања (погледнете во точка 4.4). Кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување без холестаза, максималната препорачана доза на лекот валсартан е 80 mg. Не се утврдени препораки за дозирање на амлодипин кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување. При префрлање на подобни хипертензивни пациенти (погледнете во точка 4.1) со хепатално нарушување на терапија со амлодипин или со лекот Вамлокс, треба да се користи најниската достапна доза на амлодипин како монотерапија, или на компонентата амлодипин од комбинацијата.

**Постари лица (на возраст од 65 години или постари)**

Кај постарите пациенти, потребно е претпазливост при зголемување на дозата. При префрлање на подобни хипертензивни пациенти (погледнете во точка 4.1) со хепатално нарушување на терапија со амлодипин или со лекот Вамлокс, треба да се користи најниската достапна доза на амлодипин како монотерапија, или на компонентата амлодипин од фиксно дозната комбинација.

**Педијатриска популација**

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на употребата на лекот Вамлокс кај деца на возраст под 18 години. Нема достапни податоци.

**Начин на употреба**
Перорална употреба.

Лекот Вамлокс се препорачува да се земе со вода.

**4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Тешко хепатално нарушување, билијарна цироза или холестаза.
- Истовремената употреба на лекот Вамлокс со производи кои содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или со бубрежно нарушување (GFR <60 ml/min/1,73 $m^2$) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).
- Вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).
- Тешка хипотензија.
- Шок (вклучувајќи кардиоген шок).
- Опструкција на излезниот тракт на левата комора (на пример, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија и аортна стеноза од висок степен).
- Хемодинамски нестабилна срцева слабост по акутен миокарден инфаркт.

## 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на амлодипин при хипертензивна криза.

**Бременост**

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIRAs) не треба да се започнуваат за време на бременоста. Освен ако континуираната терапија со ангиотензин II рецепторните антагонисти не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни терапии со утврден безбедносен профил на употреба за време на бременоста. Кога се дијагностицира бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точка 4.3 и 4.6).

**Пациенти со намалено ниво на натриум и/или намален волумен**

Прекумерна хипотензија беше забележана кај 0,4% од пациентите во плацебо контролираните студии со некомплицирана хипертензија третирани со амлодипин/валсартан. Кај пациентите со активиран ренин-ангиотензин систем (како што се пациенти со сериозно намалено ниво на натриум и/или намален волумен кои примаат високи дози на диуретици) кои примаат блокатори на ангиотензин рецептори, може да се појави симптоматска хипотензија. Се препорачува корекција на оваа состојба пред администрацијата на амлодипин/валсартан или близок медицински надзор на почетокот на терапијата.

Ако се појави хипотензија при терапијата со амлодипин/валсартан, пациентот треба да се постави во лежечка положба и, доколку е потребно, да му се даде интравенска инфузија со нормален солен раствор. Терапијата може да се продолжи откако крвниот притисок ќе се стабилизира.

**Хиперкалемија**

Истовремена употреба со додатоци во исхраната што содржат калиум, диуретици што штедат калиум, замени на соли кои содржат калиум или други лекови кои можат да ги зголемат нивоата на калиум (хепарин, итн.) треба да се спроведе со претпазливост и со често следење на нивоата на калиум.

**Стеноза на ренална артерија**

Комбинацијата амлодипин/валсартан треба да се користи со претпазливост за лекување на хипертензија кај пациенти со еднострана или билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на едниот функционален бубрег, поради тоа што кај овие пациенти може да се зголемат нивоата на уреа во крвта и на серумскиот креатинин.

**Трансплантација на бубрег**

Не се достапни податоци за безбедноста на употребата на комбинацијата амлодипин/валсартан кај пациенти кои имале неодамнешна трансплантација на бубрег.

**Хепатално нарушување**

Валсартан најчесто се елиминира во непроменета форма преку жолчката. Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб доаѓа до продолжување на полуживотот и до зголемување на вредностите на AUC на амлодипин. Не се утврдени препораки за дозирање. Треба да се биде особено внимателен кога се администрира амлодипин/валсартан кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување или со опструктивни билијарни нарушувања.

Кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување без холестаза, максималната препорачана доза на валсартан е 80 mg.

**Ренално нарушување**

Не е потребно прилагодување на дозата на амлодипин/валсартан кај пациенти со лесно до умерено ренално нарушување (GFR> 30 ml/min/1,73 $m^2$). При умерено бубрежно нарушување се препорачува мониторинг на нивоата на калиум и креатинин.

**Примарен хипералдостеронизам**

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да се третираат со ангиотензин II антагонистот валсартан, затоа што нивниот ренин-ангиотензин систем е зафатен од примарната болест.

**Ангиоедем**

Кај пациенти третирани со валсартан била пријавена појава на ангиоедем, вклучувајќи оток на ларингсот и глотисот, предизвикувајќи опструкција на дишните патишта и/или оток на лицето, усните, фаринксот и/или јазикот. Кај некои од овие пациенти претходно се појавил ангиоедем со други лекови, вклучувајќи и АКЕ инхибитори. Терапијата со амлодипин/валсартан треба веднаш да се прекине кај пациентите кои ќе развијат ангиоедем и тој не треба никогаш повторно да се администрира.

**Интестинален ангиоедем**

Интестинален ангиоедем е пријавен кај пациенти третирани со ангиотензин II рецепторни антагонисти вклучително валсартан (погледнете во точка 4.8). Кај овие пациенти се појавуваат следните симптоми: абдоминална болка, гадење, повраќање и дијареа. Симптомите се повлекуваат по прекин на терапијата на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Доколку се дијагностицира интестинален ангиедем, валсартан треба да се прекине и потребно е да се започне со соодветно следење се додека не дојде до целосно повлекување на симптомите.

**Срцева слабост/состојба по миокарден инфаркт**

Како последица на инхибицијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, кај подложни лица може да се очекуваат промени на бубрежната функција. Кај пациенти со тешка срцева слабост чија бубрежна функција може да зависи од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, терапијата со АКЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни антагонисти е поврзана со појава на олигурија и/или прогресивна азотемија, и (ретко) со акутна ренална инсуфициенција и/или смрт. Слични исходи биле пријавени и за терапијата со валсартан. При процената на пациентите со срцева слабост или по миокарден инфаркт секогаш треба да биде

вклучена и проценка на бубрежната функција.

Во една долготрајна, плацебо-контролирана студија (PRAISE-2) на амлодипин кај пациенти со срцева слабост од класа III и IV според NYHA - New York Heart Association Classification (Класификација на Срцева Асоцијација на Њујорк) без исхемична етиологија, амлодипин бил поврзан со зголемен број на извештаи за појава на пулмонален едем, и покрај немањето на значајна разлика во инциденцата на влошување на срцевата слабост во споредба со плацебо.

Блокаторите на калциумовите канали, вклучувајќи го и амлодипин, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со конгестивна срцева слабост, бидејќи тие можат да го зголемат ризикот од појава на идни кардиоваскуларни настани и смртност.

**Стеноза на аортната и митралната валвула**

Каков што е случајот со сите други вазодилататори, индицирана е посебна претпазливост кај пациенти кои страдаат од митрална стеноза или значителна аортна стеноза која не е од висок степен.

**Двојна блокада на ренин ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)**

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција). Поради тоа, двојната блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Доколку се смета дека терапијата со двојна блокада е апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе само под надзор на специјалист и треба да биде предмет на често внимателно следење на реналната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Лекот Вамлокс не е испитуван кај ниту една популација на пациенти, освен кај пациенти со хипертензија.

## 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

**Интеракции кои се вообичаени за комбинацијата**

Не се вршени студии за интеракција со комбинацијата амлодипин/валсартан и други лекови.

**Интеракции кои треба да се земат во предвид при истовремена употреба**

**Други антихипертензивни лекови**

Најчесто употребуваните антихипертензивни агенси (на пример, алфа блокатори, диуретици) и други лекови кои можат да предизвикаат несакани хипотензивни дејства (на пример, трициклични антидепресиви, алфа блокатори за терапија на бенигна хиперплазија на простатата) може да го зголемат антихипертензивното дејство на комбинацијата.

**Интеракции поврзани со амлодипин**

**Истовремената употреба не се препорачува**

**Грејпфрут или сок од грејпфрут**

Администрацијата на амлодипин со грејпфрут или сок од грејпфрут не се препорачува, затоа што кај некои пациенти може да се зголеми биорасположивоста, што резултира со зголемено дејство на намалување на крвниот притисок.

**Потребна е претпазливост при истовремената употреба**

**Инхибитори на CYP3A4**

Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (инхибитори на протеаза, азолни антифунгални лекови, макролиди како што се еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително зголемување на изложеноста на амлодипин. Клиничкото значење на овие фармакокинетски варијации може да биде поизразено кај постарите лица. Поради тоа може да биде потребен клинички мониторинг и прилагодување на дозата.

**Индуктори на CYP3A4 (антиконвулзивни лекови (на пример карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примадон), рифампицин, кантарион)**

По истовремената администрација на познати индуктори на CYP3A4, концентрацијата на амлодипин во плазмата може да варира. Затоа, треба да се следи крвниот притисок и да се размисли за прилагодување на дозата за време на истовремената терапија и по неа, особено со лекови кои се силни индуктори на CYP3A4 (пр. рифампицин, кантарион).

**Симвастатин**

Истовремената администрација на повеќекратни дози од 10 mg амлодипин со 80 mg симвастатин резултирала со зголемување на изложеноста на симвастатин од 77% во споредба со симвастатин даден како моно-терапија. Кај пациенти што се третираат со амлодипин се препорачува дозата на симвастатин да се ограничи на 20 mg дневно.

**Дентролен (инфузија)**

Кај животните, по администрација на верапамил и интравенозен дентролен била забележана појава на смртоносна вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс, поврзани со хиперкалемија. Поради ризикот од хиперкалемија, се препорачува да се избегне истовремена администрација на блокатори на калциумовите канали, како што е амлодипин, кај пациенти подложни на малигна хипертермија и при терапија на малигната хипертермија.

**Такролимус**

Постои ризик од појава на зголемени нивоа на такролимус во крвта кога се ко-администрира со амлодипин. Со цел да се избегне токсичноста на такролимус, при администрацијата на амлодипин кај пациенти на терапија со такролимус, потребно е следење на нивоата на такролимус во крвта и прилагодување на дозата на такролимус кога е тоа соодветно.

**Кларитромицин**

Кларитромицинот е инхибитор на CYP3A4. Постои зголемен ризик од појава на хипотензија кај пациенти кои примаат кларитромицин заедно со амлодипин. Се препорачува внимателно следење на пациентите кога амлодипин се администрира заедно со кларитромицин.

**Да се земе во предвид при истовремена употреба**

**Останато**

Во клиничките студии на интеракции, амлодипинот не влијаел на фармакокинетиката на

аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

**Интеракции поврзани со валсартан**

**Истовремена употреба не се препорачува**

**Литиум**

Била пријавена појава на реверзибилно зголемување на серумските концентрации на литиум и неговата токсичност при истовремена употреба на литиум со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучувајќи го и валсартан. Затоа, при истовремена употреба, се препорачува внимателно следење на нивоата на литиум во серумот. Доколку се употребува диуректик, ризикот од токсичност на литиум веројатно може да се зголеми дополнително со администрацијата на амлодипин/валсартан.

**Диуретици што штедат калиум, додатоци во исхрана што содржат калиум, замени за соли кои содржат калиум и други супстанции што може да го зголемат нивото на калиум**

Доколку треба да се препише некој лек кој влијае врз нивоата на калиум во комбинација со валсартан, препорачливо е следење на плазматските нивоа на калиум.

**Потребна е претпазливост при истовремената употреба**

**Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСАИЛ**

Кога ангиотензин II антагонистите се употребуваат истовремено со НСАИЛ, може да дојде до намалување на антихипертензивното дејство. Исто така, оваа комбинација може да доведе до зголемен ризик од влошување на реналната функција и до зголемување на нивоата на калиум во серумот. Поради тоа, се препорачува следење на реналната функција на почеток на терапија, како и соодветна хидратација на пациентот.

**Инхибитори на транспортерот на преземање (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксниот транспортер (ритонавир)**

Резултатите од една *in vitro* студија покажуваат дека валсартан е супстрат на хепаталниот (uptake) транспортер на преземање OATP1B1/OATP1B3, и на хепаталниот ефлуксен транспортер MRP2. Ко-администрацијата на инхибитори на транспортерот на преземање (на пример, рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксниот транспортер (на пример, ритонавир) може да ја зголемат системската изложеност на валсартан.

**Двојна блокада на RAAS со ангиотензин II рецепторни блокатори (ARBs), АКЕ инхибитори или алискирен**

Податоците од клиничките испитувања докажаа дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен била поврзана со зголемување на ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција), во споредба со употребата на само еден лек кој дејствува на RAAS (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

**Други**

При монотерапијата со валсартан, не биле пронајдени интеракции од клиничко значење со следниве супстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротијазид, амлодипин, глибенкламид.

## 4.6 Бременост и лактација

**Бременост**

**Амлодипин**

Безбедноста на употребата на амлодипин во текот на бременоста кај луѓето не е утврдена. Во студии кај животни, била забележана репродуктивна токсичност при високи дози (погледнете во точка 5.3). Употребата во бременоста се препорачува само кога не постои побезбедна алтернатива, и кога самата болест носи поголем ризик за мајката и за фетусот.

**Валсартан**

Употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (AIIRAs) не се препорачува во текот на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на AIIRAs е контраиндицирана во текот на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Не може да се донесе јасен заклучок од епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност после изложеност на АКЕ инхибитори во текот на првиот триместар од бременоста. Сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот поврзан со ангиотензин II рецепторните антагонисти, слични ризици може да постојат за оваа класа на лекови. Освен ако континуираната терапија со ангиотензин II рецепторните антагонисти не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни терапии со утврден безбедносен профил на употреба во текот на бременоста. Кога се дијагностицира бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се иницира алтернативна терапија.

За изложеноста на терапијата со ангиотензин II рецепторните антагонисти за време на вториот и третиот триместар се знае дека предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена ренална функција, олигохидрамнион, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Доколку дојде до изложеност на ангиотензин II рецепторните антагонисти во вториот триместар од бременоста, се препорачува ехо контрола на бубрежната функција и черепот.

Доенчињата чии мајки земале ангиотензин II рецепторни антагонисти треба внимателно да се следат за појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

**Доење**

Амлодипин се излачува во мајчиното млеко. Процентот на мајчината доза која ја добива новороденчето е проценета со меѓу квартален опсег од 3 ¬ 7%, со максимум од 15%. Не е познато дејството на амлодипин врз новороденчињата. Заради тоа, комбинацијата амлодипин/валсартан не се препорачува, и се препорачуваат алтернативни терапии со подобро утврдени безбедносни профили за време на доењето, особено при доењето на новороденче или на предвремено родено дете.

**Плодност**

Не постојат клинички студии со комбинацијата амлодипин/валсартан за влијанието врз плодноста.

**Валсартан**

Валсартан не покажал негативни дејства врз репродуктивните перформанси на мажјаци или женки стаорци при перорални дози до 200 mg/kg/ден. Оваа доза е 6 пати поголема од максималната препорачана доза кај луѓето мерено врз основа на mg/m2 (пресметките се извршени врз основа на перорална доза од 320 mg/ден и пациент од 60 kg).

**Амлодипин**

Кај некои пациенти третирани со блокатори на калциумовите канали биле пријавени реверзибилни биохемиски промени на главата на сперматозоидите. Не постојат доволно клинички податоци во однос на потенцијалното дејство на амлодипин врз плодноста. Во една студија кај стаорци, биле забележани несакани дејства врз плодноста на мажјаците (погледнете во точка 5.3).

## 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Пациентите кои ја земаат комбинацијата амлодипин/валсартан и притоа возат или ракуваат со машини, треба да имаат во предвид дека понекогаш може да се појави вртоглавица или истоштеност.

Амлодипин може да има благо или умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Доколку кај пациентите кои земаат амлодипин дојде до појава на вртоглавица, главоболка, замор или гадење, може да биде нарушена нивната способноста за реагирање.

## 4.8 Несакани дејства

**Преглед на безбедносниот профил**
Безбедноста на комбинацијата амлодипин/валсартан била евалуирана во пет контролирани клинички студии со 5.175 пациенти, од кои 2.613 биле на терапија со валсартан во комбинација со амлодипин. Следните несакани се појавиле најчесто или пак биле најзначајни или тешки: назофарингитис, грип, хиперсензитивност, главоболка, синкопа, ортостатска хипотензија, едем, едем од задршка на течности, едем на лицето, периферен едем, замор, поцрвенување, астенија и напливи на топлина.

**Табеларен приказ на несакани дејства**
Несаканите дејства се класифицирани според честота на појавување со користење на следнава поделба: многу чести ($\geq$ 1/10); чести ($\geq$ 1/100 до <1/10); помалку чести ($\geq$ 1/1.000 до <1/100); ретки ($\geq$ 1/10.000 до <1/1.000); многу ретки (<1/10.000); непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци).

| **Класа на системи на органи MedDRA** | **Несакани дејства** | **Честота на појавување** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **амлодипин/ валсартан** | **Амлодипин** | **Валсартан** |
| Инфекции и инфестации | Назофарингитис | Чести | - | - |
| | Грип | Чести | | - |
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем | Намалување на нивоата на хемоглобин и хематокрит | - | - | Непознати |
| | Леукопенија | - | Многу ретки | - |
| | Неутропенија | - | - | Непознати |
| | Тромбоцитопенија, понекогаш со пурпура | - | Многу ретки | Непознати |
| Нарушувања на имунолошкиот систем | Хиперсензитивност | Ретки | Многу ретки | Непознати |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Нарушувања на метаболизмот и исхраната | Анорексија | Помалку чести | - | - |
| | Хиперкалцемија | Помалку чести | - | - |
| | Хипергликемија | - | Многу ретки | - |
| | Хиперлипидемија | Помалку чести | - | - |
| | Хиперурикемија | Помалку чести | - | - |
| | Хипокалемија | Чести | - | - |
| | Хипонатремија | Помалку чести | - | - |
| Психијатриски нарушувања | Депресија | - | Помалку чести | - |
| | Анксиозност | Ретки | - | - |
| | Несоница/ нарушувања на спиењето | - | Помалку чести | - |
| | Промени на расположението | - | Помалку чести | - |
| | Конфузија | - | Ретки | - |
| Нарушувања на нервниот систем | Абнормална координација | Помалку чести | - | - |
| | Вртоглавица | Помалку чести | Чести | - |
| | Постурална вртоглавица | Помалку чести | - | - |
| | Дисгуезија | - | Помалку чести | - |
| | Екстрапирамидален синдром | - | Непознати | - |
| | Главоболка | Чести | Чести | - |
| | Хипертонија | - | Многу ретко | - |
| | Парестезија | Помалку чести | Помалку чести | - |
| | Периферна невропатија, невропатија | - | Многу ретки | - |
| | Сомноленција | Помалку чести | Чести | - |
| | Синкопа | - | Помалку чести | - |
| | Тремор | - | Помалку чести | - |
| | Хипоестезија | - | Помалку чести | - |
| Нарушувања на очите | Визуелно нарушување | Ретки | Помалку чести | - |
| | Визуелно оштетување | Помалку чести | Помалку чести | - |
| Нарушувања на увото и ушниот лавиринт | Тинитус | Ретки | Помалку чести | - |
| | Вертиго | Помалку чести | - | Помалку чести |
| Кардијални нарушувања | Палпитации | Помалку чести | Чести | - |
| | Синкопа | Ретки | | - |
| | Тахикардија | Помалку чести | | - |
| | Аритмии (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна | - | Многу ретки | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | тахикардија и атријална фибрилација) | | | |
| | Миокарден инфаркт | - | Многу ретки | - |
| Васкуларни нарушувања | Поцрвенување | - | Чести | - |
| | Хипотензија | Ретки | Помалку чести | - |
| | Ортостатска хипотензија | Помалку чести | - | - |
| | Васкулитис | - | Многу ретки | Непознати |
| Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања | Кашлица | Помалку чести | Многу ретки | Помалку чести |
| | Диспнеа | - | Помалку чести | - |
| | Фаринголарингеална болка | Помалку чести | - | - |
| | Ринитис | - | Помалку чести | - |
| Гастроинтестинални нарушувања | Абдоминален дискомфорт, болка во горен дел на стомакот | Помалку чести | Чести | Помалку чести |
| | Промени во навики на дебелото црево | - | Помалку чести | - |
| | Запек | Помалку чести | - | - |
| | Дијареја | Помалку чести | Помалку чести | - |
| | Сува уста | Помалку чести | Помалку чести | - |
| | Диспепсија | - | Помалку чести | - |
| | Гастритис | - | Многу ретки | - |
| | Гингивална хиперплазија | - | Многу ретки | - |
| | Гадење | Помалку чести | Чести | - |
| | Панкреатитис | - | Многу ретки | - |
| | Повраќање | - | Помалку чести | - |
| | Интестинален ангиоедем | | | Многу ретки |
| Хепатобилијарни нарушувања | Зголемување на нивоата на хепаталните ензими, вклучувајќи зголемување на серумски билирубин | - | Многу ретки* | Непознати |
| | Хепатитис | - | Многу ретки | - |
| | Интрахепатална холестаза, жолтица | - | Многу ретки | - |
| Нарушувања на кожата и поткожното ткиво | Алопеција | - | Помалку чести | - |
| | Ангиоедем | - | Многу ретки | Непознати |
| | Булозен дерматитис | - | - | Непознати |
| | Еритема | Помалку чести | - | - |
| | Еритема | - | Многу ретки | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | мултиформе | | | |
| | Егзантем | Ретки | Помалку чести | - |
| | Хиперхидроза | Ретки | Помалку чести | - |
| | Фотосензитивни реакции | - | Помалку чести | - |
| | Пруритус | Ретки | Помалку чести | Непознати |
| | Пурпура | - | Помалку чести | - |
| | Исип | Помалку чести | Помалку чести | Непознати |
| | Дисколорација на кожата | - | Помалку чести | - |
| | Уртикарија и други форми на исип | - | Многу ретки | - |
| | Ексфолијативен дерматитис | - | Многу ретки | - |
| | Стивенс-Џонсонов синдром | - | Многу ретки | - |
| | Квинкеов едем | - | Многу ретки | - |
| | Токсична епидермална некролиза | - | Непознати | - |
| Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво | Артралгија | Помалку чести | Помалку чести | - |
| | Болка во грбот | Помалку чести | Помалку чести | - |
| | Оток на зглобовите | Помалку чести | - | - |
| | Мускулен спазам | Ретки | Помалку чести | - |
| | Мијалгија | - | Помалку чести | Непознати |
| | Оток на глуждовите | - | Чести | - |
| | Чувство на тежина | Ретки | - | - |
| Ренални и уринарни нарушувања | Покачено ниво на серумски креатинин | - | - | Непознати |
| | Нарушено уринирање | - | Помалку чести | - |
| | Ноктурија | - | Помалку чести | - |
| | Полакиурија | Ретки | Помалку чести | - |
| | Полиурија | Ретки | - | - |
| | Ренална инсуфициенција и нарушување | - | - | Непознати |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и градите | Импотенција | - | Помалку чести | - |
| | Еректилна дисфункција | Ретки | - | - |
| | Гинекомастија | - | Помалку чести | - |
| Општи нарушувања | Астенија | Чести | Помалку | - |

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP • СКОПЈЕ

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| и состојби на местото на администрација | | | чести | |
| | Непријатно чувство, слабост | - | Помалку чести | - |
| | Замор | Чести | Чести | Помалку чести |
| | Едем на лицето | Чести | - | - |
| | Поцрвенување, напливи на топлина | Чести | - | - |
| | Некардијална болка во градите | - | Помалку чести | - |
| | Едем | Чести | Чести | - |
| | Периферен едем | Чести | - | - |
| | Болка | - | Помалку чести | - |
| | Едем од задршка на течности | Чести | - | - |
| Испитувања | Зголемени нивоа на серумски калиум | - | - | Непознати |
| | Зголемување на телесната тежина | - | Помалку чести | - |
| | Намалување на телесната тежина | - | Помалку чести | - |

* Најчесто конзистентно со холестаза

**Дополнителни информации за комбинацијата**

Периферниот едем, препознатливо несакано дејство на амлодипин, вообичаено бил забележан со пониска инциденца кај пациентите кои ја примале комбинација амлодипин/валсартан, отколку кај оние кои примале амлодипин како моно-терапија. Во една двојно слепа, контролирана клиничка студија, инциденцата на периферен едем според дозата била следна:

| % од пациентите кои доживеале појава на периферен едем | | **Валсартан (mg)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| **Амлодипин (mg)** | 0 | 3,0 | 5,5 | 2,4 | 1,6 | 0,90 |
| | 2,5 | 8,0 | 2,3 | 5,4 | 2,4 | 3,9 |
| | 5 | 3,1 | 4,8 | 2,3 | 2,1 | 2,4 |
| | 10 | 10,3 | НА | НА | 9,0 | 9,5 |

Средната инциденца на периферниот едем, измерена рамномерно според сите дози, со комбинацијата на амлодипин/валсартан била 5,1%.

**Дополнителни информации за поединечните компоненти**

Несаканите дејства кои се претходно пријавени со една од поединечните компоненти (амлодипин или валсартан) може да бидат потенцијални несакани дејства и на комбинацијата амлодипин / валсартан, дури и ако не се забележани во клиничките испитувања или во текот на постмаркетиншкото следење.

| Амлодипин | |
|---|---|
| *Чести* | Сомноленција, вртоглавица, палпитации, абдоминална болка, гадење, оток на глуждот. |
| *Помалку чести* | Несоница, промени во расположението (вклучувајќи анксиозност), депресија, тремор, дисгуезија, синкопа, хипоестезија, визуелно нарушување (вклучувајќи диплопија), тинитус, хипотензија, диспнеа, ринитис, повраќање, диспепсија, |

| | |
|---|---|
| | алопеција, пурпура, дисколорација на кожата, хиперхидроза, пруритус, мијалгија, мускулни грчеви, болка, нарушено уринирање, зголемена честота на уринирање, импотенција, гинекомастија, болка во градите, слабост, зголемување на телесната тежина, намалување на телесната тежина. |
| *Ретки* | Конфузија |
| *Многу ретко* | Леукоцитопенија, тромбоцитопенија, алергиски реакции, хипергликемија, хипертонија, периферна невропатија, миокарден инфаркт, аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација), васкулитис, панкреатитис, гастритис, гингивална хиперплазија, хепатитис, жолтица, зголемени нивоа на хепатални ензими*, ангиоедем, еритема мултиформе, уртикарија, ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Џонсонов синдром, Квинкеов едем , фотосензитивност. |
| *Непознати* | Екстрапирамидално нарушување |
| * најчесто конзистентно со холестаза | |
| | |
| Валсартан | |
| *Непознати* | Намалување на нивото на хемоглобин, намалување на нивото на хематокрит, неутропенија, тромбоцитопенија, зголемување на нивоата на серумски калиум, покачување на вредностите на функцијата на црниот дроб вклучувајќи зголемување на нивоата на серумски билирубин, ренална инсуфициенција и нарушување, зголемување на нивоата на серумски креатинин, ангиоедем, мијалгија, васкулитис, хиперсензитивност вклучувајќи серумска болест. |

**Пријавување на несакани дејства**
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/

## 4.9 Предозирање

### Симптоми

Нема искуство со предозирање со комбинацијата амлодипин/валсартан. Главниот симптом на предозирање со валсартан веројатно е нагласената хипотензија со вртоглавица. Предозирањето со амлодипин може да резултира со прекумерна периферна вазодилатација и, можеби, со рефлексна тахикардија. Пријавени се и сериозна и потенцијално пролонгирана системска хипотензија која се движела до состојби на шок со фатален исход.

Ретко е пријавен некардиоген пулмонален едем како последица на предозирање со амлодипин што може да се манифестира како одложена реакција (24-48 часа по земање на лекот) и за кој што има потреба од кислородна поддршка. Одлучувачки фактори може да бидат рани мерки за реанимација (вклучително и оптоварување со кислород) за да се одржи перфузија и срцев минутен волумен.

### Терапија

Ако ингестијата се случила неодамна, може да се разгледа индукција на повраќање или гастрична лаважа. Се докажа дека администрацијата на активен јаглен кај здрави волонтери веднаш или до два часа по ингестијата на амлодипин, значително ја намалува апсорпцијата на амлодипин. Клинички значајната хипотензија поради предозирање со амлодипин/валсартан треба да се третира со активна кардиоваскуларна поддршка, вклучувајќи чести следења на

срцевата и респираторната функција, подигнување на екстремитетите и внимавање на волуменот на циркулирачки течности и протокот на урина. Вазоконстрикторот може да биде корисен во обновувањето на васкуларниот тонус и крвниот притисок, под услов да не постои контраиндикација за неговата употреба. Интравенозниот калциум глуконат може да биде корисен за да се потиснат дејствата од блокадата на калциумовите канали.

Валсартан и амлодипин најверојатно не може да се отстранат по пат хемодијализа.

# 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

## 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин системот, ангиотензин II антагонисти и блокатори на калциумовите канали, ATC код: C09DB01.

Амлодипин/валсартан е комбинација на две антихипертензивни супстанции со комплементарни механизми за контрола на крвниот притисок кај пациенти со есенцијална хипертензија: амлодипин и припаѓа на лековите од класата на калциумови антагонисти, а валсартан на лековите од класата на ангиотензин II антагонисти. Комбинацијата на овие супстанции има дополнително антихипертензивно дејство, намалувајќи го крвниот притисок во поголем степен од било која компонента дадена како моно-терапија.

**Амлодипин/валсартан**

Комбинацијата на амлодипин и валсартан доведува до дополнително дозно зависно намалување на крвниот притисок во рамки на терапевтскиот дозен опсег. Антихипертензивното дејство на единечна доза на комбинацијата трае 24 часа.

**Плацебо-контролирани испитувања**

Над 1.400 хипертензивни пациенти ја примале комбинацијата амлодипин/валсартан еднаш дневно во две плацебо-контролирани испитувања. Возрасни со лесна до умерена некомплицирана есенцијална хипертензија (среден дијастолен крвен притисок при седење ≥95 и <110 mmHg). Пациентите со големи кардиоваскуларни ризици - срцева слабост тип I и слабо контролиран дијабетес тип II и историја на миокарден инфаркт или мозочен удар во рок од една година - биле исклучени од испитувањата.

**Активно контролирани испитувања кај пациенти кои не одговориле на монотерапија**

Една мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, активно контролирана студија со паралелни групи покажала нормализација на крвниот притисок (преку дијастолен крвен притисок при седење од <90 mmHg на крајот од испитувањето) кај пациенти кои не биле соодветно контролирани на доза на валсартан од 160 mg, кај 75% од пациентите третирани со доза на амлодипин/валсартан од 10 mg/160 mg и кај 62% од пациентите третирани со доза на амлодипин/валсартан од 5 mg/160 mg, споредено со 53% од пациентите кои останале на терапија со доза на валсартан од 160 mg. Додавањето на амлодипин во доза од 10 mg и 5 mg доведува до дополнително намалување на систолниот/дијастолниот крвен притисок од 6,0/4,8 mmHg и 3,9/2,9 mmHg, соодветно, во споредба со пациентите кои останале на моно-терапија со доза на валсартан од 160 mg.

Една мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, активно контролирана студија со паралелни групи покажала нормализација на крвниот притисок (преку дијастолен крвен притисок при седење од <90 mmHg на крајот од испитувањето) кај пациенти кои не биле соодветно контролирани на доза на амлодипин 10 mg, кај 78% од пациентите третирани со доза на амлодипин/валсартан од 10 mg/160 mg, споредено со 67% од пациентите кои останале на терапија со доза на амлодипин од 10 mg. Додавањето на валсартан во доза од 160 mg доведува

до дополнително намалување на систолниот/дијастолниот крвен притисок од 2,9/2,1 mmHg во споредба со пациентите кои останале на моно-терапија со доза на амлодипин од 10 mg.

Комбинацијата амлодипин/валсартан, исто така, била проучувана во една активно контролирана студија кај 130 хипертензивни пациенти со среден дијастолен крвен притисок ≥ 110 mmHg и <120 mmHg. Во оваа студија (почетен крвен притисок од 171/113 mmHg), режимот на амлодипин/валсартан со доза од 5 mg/160 mg титриран до доза од 10 mg/160 mg го намалува седечкиот крвен притисок за 36/29 mmHg во споредба со 32/28 mmHg при режимот составен од доза на лизиноприл/хидрохлоротијазид од 10 mg/12,5 mg титрирани до доза од 20 mg/12,5 mg.

Во две студии со долготрајно следење, дејството на амлодипин/валсартан се одржувало повеќе од една година. Наглото повлекување на комбинацијата амлодипин/валсартан не е поврзано со нагло зголемување на крвниот притисок.

Возраста, полот, расата или индексот на телесна маса (≥30 kg/m$^2$, <30 kg/m$^2$) не влијаеле на одговорот на терапијата со амлодипин/валсартан.

Комбинацијата амлодипин/валсартан не е испитувана кај ниедна популација на пациенти, освен кај пациенти со хипертензија. Валсартан е проучен кај пациенти по миокарден инфаркт и со срцева слабост. Амлодипин бил проучен кај пациенти со стабилна хронична ангина, вазоспастична ангина и ангиографски документирана коронарна артериска болест.

**Амлодипин**

Компонентата амлодипин во фиксно-дозната комбинација амлодипин/валсартан го инхибира преминувањето на калциумовите јони низ мембраните на кардијалните и васкуларните мазни мускули. Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипин се должи на директно дејство на релаксирање на васкуларните мазни мускули, предизвикувајќи намалување на периферниот васкуларен отпор и крвниот притисок. Експерименталните податоци сугерираат дека амлодипин се врзува за двете места на врзување, на дихидропиридин и на не-дихидропиридин. Процесите на контракција на срцевиот мускул и мазните васкуларни мускули се зависни од движењето на екстрацелуларните калциумови јони во овие клетки преку специфични јонски канали.

По администрација на терапевтски дози на пациенти со хипертензија, амлодипин доведува до вазодилатација, што резултира со намалување на крвните притисоци при стоење и седење. При хронично дозирање овие намалувања на крвниот притисок не се придружени со значителна промена на срцевата стапка или на нивоата на катехоламин во плазмата.

Концентрациите во плазмата имаат слично дејство и кај помладите и кај постарите пациенти.

Кај хипертензивни пациенти со нормална бубрежна функција, терапевтските дози на амлодипин резултирале со намалување на бубрежниот васкуларен отпор и зголемување на стапката на гломеруларна филтрација и ефективниот ренален проток на плазма, без промени во фракцијата на филтрација или појава на протеинурија.

Како и кај другите блокатори на калциумовите канали, хемодинамските мерења на срцевата функција при одморање и за време на вежбање (или одење) кај пациенти со нормална вентрикуларна функција третирани со амлодипин, генерално покажале мало зголемување на срцевиот индекс без значајно влијание врз dP/dt или на крајниот лево вентрикуларен дијастолен притисок или волумен. Во хемодинамските студии, амлодипин не бил поврзан со негативно инотропно дејство кога се администрирал во опсегот на терапевтски дози кај некастрирани животни и луѓе, дури и кога се администрира истовремено со бета блокатори кај луѓето.

Амлодипин не ја менува синоатријалната нодална функција или атриовентрикуларната спроводливост кај некастрирани животни или луѓе. Во клиничките студии во кои амлодипин

бил администриран во комбинација со бета блокатори кај пациенти со хипертензија или ангина, не биле забележани негативни дејства врз електрокардиографските параметри.

**Употреба кај пациенти со хипертензија**

Една рандомизирана, двојно слепа студија за морбидитет и морталитет наречена Антихипертензивна терапија и терапија за намалување на липидите за превенција на срцев напад (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) била спроведена за да се споредат поновите терапии: доза на амлодипин од 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциумовите канали) или доза на лизиноприл од 10-40 mg/ден (АКЕ-инхибитор) како терапии од прва линија на терапијата со тијазидниот диуретик, хлорталидон во доза од 12,5-25 mg/ден при лесна до умерена хипертензија.

Вкупно 33.357 хипертензивни пациенти на возраст од 55 години или повеќе биле рандомизирани и следени во просек од 4,9 години. Пациентите имале најмалку еден дополнителен ризик фактор за појава на коронарна срцева болест, вклучувајќи: претходен миокарден инфаркт или мозочен удар (> 6 месеци пред влез во испитувањето) или докази за други атеросклеротични кардиоваскуларни болести (вкупно 51,5%), дијабетес тип 2 (36,1%), високи нивоа на липопротеин - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), лево вентрикуларна хипертрофија дијагностицирана со електрокардиограм или ехокардиографија (20,9%), пушење (21,9%).

За примарна крајна цел била одредена фаталната коронарна срцева болест или нефатален миокарден инфаркт. Нема значајна разлика во примарната крајна цел помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хлорталидон: соодноос на ризик (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Меѓу секундарните крајни цели, инциденцата на срцева слабост (компонента на комбинираната кардиоваскуларна крајна цел) била значително повисока кај групата третирана со амлодипин во споредба со групата третирана со хлорталидон (10,2% наспроти 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Сепак, нема значајна разлика во смртноста поради сите причини помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

**Валсартан**

Валсартан е перорално активен, потентен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Тој се врзува селективно за поттипот на рецептори $AT_1$, кои се одговорни за познатите дејства на ангиотензин II. Зголеменото плазматско ниво на ангиотензин II, по блокадата на $AT_1$-рецепторите со валсартан, може да ги стимулира неблокираните $AT_2$-рецептори, со што настанува противтежа на дејството на $AT_1$-рецепторите. Валсартан не покажува парцијална агонистичка активност кон $AT_1$-рецепторите и има многу поголем афинитет за $AT_1$-рецепторите (за приближно 20,000 пати поголем) отколку за $AT_2$-рецепторите.

Валсартан не го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим - АКЕ (познат и како кининаза II) кој го конвертира ангиотензин I во ангиотензин II и го разградува брадикининот. Бидејќи немаат дејство на АКЕ и не ги зголемуваат нивоата на брадикининот или супстанцијата P, ангиотензин II антагонистите вообичаено не треба да бидат поврзани со појава на кашлица. Во клиничките испитувања во кои валсартан бил споредуван со некој АКЕ инхибитор, инциденцата на сувата кашлица била значајно (p <0,05) помала кај пациентите кои биле третирани со валсартан во споредба со оние кои биле третирани со некој АКЕ-инхибитор (2,6% наспроти 7,9%, соодветно). Во едно клиничко испитување кај пациенти кои имале анамнеза на сува кашлица за време на терапијата со АКЕ инхибитор, кај 19,5% од испитаниците вклучени во испитувањето кои примале валсартан и кај 19,0% од оние кои примале тијазиден диуретик се појавила кашлица, во споредба со 68,5% од оние кои биле лекувани со АКЕ инхибитор (p <0,05). Валсартан не се врзува и не ги блокира хормонските рецептори или јонските канали за кои за знае дека се значајни за кардиоваскуларната регулација.

Администрацијата на валсартан кај пациенти со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок, без притоа да влијае на стапката на пулсот.

Кај повеќето пациенти, по употребата на единечна орална доза, антихипертензивната активност се појавува во рок од два часа, а максималното намалување на крвниот притисок се постигнува во рок од 4 до 6 часа. Антихипертензивното дејство трае 24 часа по дозирањето. При повторено дозирање, антихипертензивното дејство е присутно во период од 2 недели и максималното дејство се одржува во период од 4 недели и трае во тек на долготрајната терапија. Наглото прекинување на терапијата со валсартан не било асоцирано со враќање на хипертензијата или со други несакани клинички настани.

**Останато: Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)**

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - ONTARGET) и (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - VA NEPHRON-D) била испитана употребата на комбинацијата на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со дијабетес мелитус тип 2, придружен со докази за оштетување на органите. VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значајно корисно дејство врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и морталитетот, а бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутно бубрежно оштетување и/или хипотензија, во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори поради тоа не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокатори кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано, поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларната смрт и удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така негативните дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто пријавени кај групата третирана со алискирен, отколку кај групата третирана со плацебо.

## 5.2 Фармакокинетика

**Линеарност**
Амлодипин и валсартан поседуваат линеарна фармакокинетика.

**Амлодипин / валсартан**

По перорална администрација на амлодипин/валсартан, максималните плазматски концентрации на валсартан и амлодипин се постигнуваат за 3 и 6-8 часа, соодветно. Стапката и степенот на апсорпција на амлодипин/валсартан се еквивалентни на биорасположивоста на валсартан и амлодипин кога се администрираат како индивидуални таблети.

**Амлодипин**

**Апсорпција**: По перорална администрација на терапевтски дози само на амлодипин, максималните плазматски концентрации на амлодипин се постигнуваат во период од 6 до 12 часа. Апсолутната биорасположивост се движи во границите помеѓу 64% и 80%. Биорасположивоста на амлодипин не е засегната со ингестијата на храна.

**Дистрибуција**:Волуменот на дистрибуција е приближно 21 l/kg. *In vitro* студиите со амлодипин покажале дека приближно 97,5% од циркулирачкиот лек се врзува за плазматските протеини.

**Биотрансформација:** Амлодипинот екстензивно (приближно 90%) се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити.

**Елиминација:** Елиминацијата на амлодипин од плазмата се состои од две фази, со терминален полуживот на елиминација од приближно 30 до 50 часа. Плазматските нивоа во стабилна состојба се достигнуваат по континуирана администрација во тек од 7 до 8 дена. Десет проценти од непроменетиот амлодипин и 60% од амлодипинските метаболити се излачуваат преку урината.

**Валсартан**

**Апсорпција:** По перорална администрација на валсартан како монотерапија, максималните плазматски концентрации се постигнуваат во рок од 2 до 4 часа. Средната апсолутна биорасположливост изнесува 23%. Храната ја намалува изложеноста на валсартан, (мерено преку вредностите на AUC) за приближно 40% и максималната плазматска концентрација (Cmax) за приближно 50%, иако по приближно 8 часа од дозирањето, плазматската концентрација на валсартан е слична и доколку се зема на гладно и по земање на храна. Ова намалување на AUC не е придружено со клинички значајно намалување на терапевтското дејство, па затоа валсартан може да се дава со или без храна.

**Дистрибуција:** Стабилниот волумен на дистрибуција на валсартан по интравенска администрација изнесува приближно 17 литри, што укажува на фактот дека валсартан не се дистрибуира екстензивно во ткивата. Валсартан се врзува во голема мера за плазматските протеини (94-97%), главно за серумскиот албумин.

**Метаболизам:** Валсартан не се метаболизира во висок процент и само околу 20% од дозата се претвора во метаболити. Хидрокси-метаболитот бил идентификуван во ниски концентрации во плазмата (помалку од 10% од AUC на валсартан). Овој метаболит е фармаколошки неактивен.

**Елиминација:** Валсартан покажува мултиекспоненцијална кинетика на распаѓање ($t_{1/2\alpha}$ < 1час и $t_{1/2\beta}$ приближно 9 часа). Валсартан примарно се елиминира во фецесот (приближно 83% од дозата), и ренално, преку урината (приближно 13% од дозата), главно во форма на непроменет лек. По интравенска администрација, плазматскиот клиренс на валсартан изнесува 2 l/h и неговиот ренален клиренс изнесува 0,62 l/h (приближно 30% од вкупниот клиренс). Полуживотот на валсартан изнесува 6 часа.

**Посебни популации**

**Педијатриска популација (на возраст под 18 години)**

Не постојат достапни фармакокинетски податоци кај педијатриската популација.

**Постари лица (на возраст од 65 години или постари)**

Времето до достигнувањето на највисоките концентрации на амлодипин во плазмата е слично кај помладите и постарите пациенти. Кај постарите пациенти, клиренсот на амлодипин има тенденција да опаѓа, предизвикувајќи зголемување на површината под кривата (AUC) и на

полуживотот на елиминација. Просечниот системски AUC на валсартан е повисок за 70% кај постарите лица отколку кај младите, и затоа е потребна претпазливост при зголемување на дозата.

**Ренално нарушување**

Фармакокинетиката на амлодипин не е значително засегната од реналното нарушување. Како што се очекува за соединение чиј што ренален клиренс изнесува само 30% од вкупниот плазматски клиренс, не била забележана корелација помеѓу бубрежната функција и системската изложеност на валсартан.

**Хепатално нарушување**

Постојат многу малку клинички податоци за администрација на амлодипин кај пациенти со хепатално нарушување. Пациенти со нарушување на црниот дроб имаат намален клиренс на амлодипин, со зголемување на AUC од приближно 40-60%. Во просек, кај пациенти со лесна до умерена хронична изложеност на црниот дроб (мерено според вредностите на AUC) на валсартан, изложеноста е двапати повисока од забележаната кај здрави волонтери (мерено според возраста, полот и тежината). Потребна е претпазливост кај пациенти со заболување на црниот дроб (погледнете во точка 4.2).

## 5.3 Предклинички податоци за сигурноста

**Амлодипин/валсартан**

Несаканите дејства кои биле забележани при студии на животни со можно клиничко значење се следни:

Хистопатолошки знаци на воспаление на гландуларните клетки на желудникот биле забележани кај стаорци мажјаци при изложеност од приближно 1,9 (валсартан) и 2,6 (амлодипин) пати повисоки од изложеноста при клиничките дози од 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. При повисоки изложености, дошло до појава на улцерации и ерозија на слузокожата на желудникот и кај женките и кај мажјаците. Слични промени биле забележани и кај групата на моно-терапија со валсартан (изложување од 8,5-11,0 пати повисоко од изложеноста при клиничката доза на валсартан од 160 mg).

Зголемена инциденца и сериозност на ренална тубуларна базофилија/хијалинизација, дилатација и отфрлања, како и интерстицијална лимфоцитна инфламација и артериоларна медијална хипертрофија, биле откриени при изложеност од 8-13 (валсартан) и 7-8 (амлодипин) пати повисока од изложеноста при клиничките дози од 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. Слични промени биле забележани и кај групата на монотерапија со валсартан (изложување од 8,5-11,0 пати повисоко од изложеноста при клиничката доза на валсартан од 160 mg).

Во една студија на ембрио-феталниот развој кај стаорци, биле забележани зголемени инциденти на дилатирани уретри, деформирана стернебра и неизолирани фаланги на предни шепи, при изложености од приближно 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) пати повисоки од изложеноста при клиничките дози од 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. Дилатираните уретри исто така беа пронајдени во групата на монотерапија со валсартан (при изложеност 12 пати повисока од изложеноста при клиничката доза од 160 mg валсартан). Во оваа студија биле забележани само скромни знаци на токсичност кај мајката (умерено намалување на телесната тежина). Нивото при кое не било забележано дејство врз развојот било забележано при 3-кратно (валсартан) и 4-кратно (амлодипин) зголемена клиничка изложеност (врз основа на AUC).

За поединечните соединенија не постојат докази за мутагеност, кластогеност или

канцерогеност.

**Амлодипин**

**Репродуктивна токсикологија**

Репродуктивните студии кај стаорци и глувци покажале задоцнето породување, продолжено времетраење на бременоста и намалено преживување на подмладокот при дози кои се приближно 50 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓето мерено врз основа на mg/kg.

**Нарушување на плодноста**

Не било забележано дејство врз плодноста на стаорци третирани со амлодипин (мажјаци во период од 64 дена и женки 14 дена пред парењето) во дози до 10 mg/kg/ден (8 пати повисоки* од максималната препорачана човечка доза од 10 mg, мерено врз база на mg/m2). Во една друга студија кај стаорци во која мажјаците стаорци биле третирани со амлодипин бесилат во период од 30 дена, со доза која е споредлива со човечката доза мерено врз база на mg/kg, биле пронајдени намалени плазматски нивоа на фоликуло-стимулирачкиот хормон и тестостеронот, како и намалување на густината на спермата и на бројот на зрели сперматиди и сертоли клетки.

**Карциногенеза, мутагенеза**

Кај стаорци и глувци третирани со амлодипин во исхраната во рок од две години, во концентрации кои обезбедиле нивоа на дневни дози од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не се забележани докази за канцерогеност. Највисоката доза (за глувци, слично како и за стаорци двапати повисока* од максималната препорачана клиничка доза од 10 mg врз база на mg/m2) била блиска до максималната толерирана доза кај глувците, но не и кај стаорците.

Студиите за мутагеност не откриле дејства поврзани со лекот, ниту на генетско ниту на хромозомско ниво

* Врз основа на пациент со телесна тежина од 50 kg

**Валсартан**

Неклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, токсичност на повторена доза, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Кај стаорци, токсичната доза кај мајките (600 mg/kg/ден) во текот на последните денови од гестацијата и од лактацијата довела до намалена стапка на преживување, намалена телесна тежина и заостанат развој (одвојување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај потомството (погледнете во точка 4.6). Овие дози кај стаорците (600 mg/kg/ден) се приближно 18 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓето мерена врз основа на $mg/m^2$ (пресметките се извршени врз основа на перорална доза од 320 mg дневно и на пациент со телесна тежина од 60 kg).

Во неклиничките студии за безбедност, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна тежина) кај стаорци довеле до намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и биле докажани промени во хемодинамиката на бубрезите (малку зголемена уреа во плазмата, и ренална тубуларна хиперплазија и базофилија кај мажјаците). Овие дози кај стаорците (200 и 600 mg/kg/ден) се приближно 6 и 18 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓето мерена врз основа на mg/m2 (пресметките се извршени врз основа на перорална доза од 320 mg дневно и на пациент со телесна тежина од 60 kg).

Кај одреден тип на мајмуни, лекот во слични дози довел до слични иако потешки промени, особено на бубрезите, каде што поради промените се развила нефропатија, што вклучува и покачена уреа и креатинин.

Хипертрофија на реналните јукстагломеруларни клетки била забележана кај двата вида. Сите промени биле резултат на фармаколошкото дејство на валсартан, што доведува до пролонгирана хипертензија, особено кај мајмуните. За терапевтските дози на валсартан кај луѓето, хипертрофијата на реналните јукстагломеруларни клетки изгледа дека нема значење.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

*Јадро на таблетата*
микрокристална целулоза
манитол
магнезиум стеарат
натриум кроскармелоза
повидон К25
колоидна безводна силика
натриум лаурил сулфат

*Филм-обвивка на таблетата*
поливинил алкохол
титаниум диоксид (Е171)
макрогол 3000
талк
жолт железо оксид (Е172)

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

3 години.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

### 6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC-Alu фолија) со 30 таблети, во кутија.

### 6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните регулативи.

## 7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република

Северна Македонија

**8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**
5 mg/80 mg: 11-4536/2
5 mg/160 mg: 11-4537/2
10 mg/160 mg: 11-4538/2

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**
13.11.2018

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

07/2025

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ