

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170279/80
Разрешение №	- 68433-7
Освободение №	08-04-2025

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диперам 5 mg/160 mg филмирани таблетки
Dipperam 5 mg/160 mg film-coated tablets

Диперам 10 mg/160 mg филмирани таблетки
Dipperam 10 mg/160 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Диперам 5 mg/160 mg филмирани таблетки

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

Диперам 10 mg/160 mg филмирани таблетки

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Диперам 5 mg/160 mg филмирани таблетки

Тъмно жълта, елипсовидна филмирана таблетка със скосени ръбове, с надпис "NVR" от едната страна и "ЕСЕ" от другата страна.

Приблизителен размер: 14,2 mm (дължина) x 5,7 mm (ширина).

Диперам 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Светло жълта, елипсовидна филмирана таблетка, със скосени ръбове, с надпис "NVR" от едната страна и "UIC" от другата страна.

Приблизителен размер: 14,2 mm (дължина) x 5,7 mm (ширина).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

Препоръчителната доза на Диперам е една таблетка дневно.

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

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

Диперам може да се прилага със или без храна.

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

За удобство пациентите, получаващи валсартан и амлодипин като отделни таблетки/капсули могат да преминат на лечение с Диперам, съдържащ същите дози на отделните компоненти.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Диперам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или билиарни обструктивни заболявания (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчителна доза на валсартан е 80 mg. Препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. При преминаване на подходящи пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) и чернодробно увреждане към лечение с амлодипин или Диперам, трябва да се използва най-ниската налична доза на амлодипин, прилаган като монотерапия или съответно като част от комбинация.

Старческа възраст (65 години или повече)

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Диперам при деца под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Препоръчва се Диперам да се приема с малко количество вода.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цирроза или холестаза.
- Едновременната употреба на Диперам с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. хипертрофична обструктивна кардиомиопатия и високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертензивна криза не са установени.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIIRA) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с AIIIRA се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират забременяване, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с AIIIRA трябва да се преустанови незабавно и ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

В плацебо-контролирани проучвания, ексцесивна хипотония се наблюдава при 0,4% от пациентите с неусложнена хипертония, лекувани с амлодипин/валсартан. Симптоматична хипотония може да настъпи при пациенти, които приемат ангиотензин рецепторни блокери и при които е активирана системата ренин-ангиотензин (напр. пациенти с натриев и/или обемен дефицит, получаващи високи дози диуретици). Преди приложението на Диперам се препоръчва тези състояния да се коригират или пациентите да бъдат под непрекъснат медицински контрол в началото на лечението.

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

Хиперкалиемия

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

Стеноза на бъбречна артерия

Диперам трябва да се прилага с повишено внимание за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на аортата.



единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти може да се получи повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин.

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; не са установени препоръки за дозиране. Приложението на Диперам при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане или с билиарни обструктивни заболявания трябва да се осъществява с особено внимание.

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

Бъбречно увреждане

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

Първичен хипералдостеронизъм

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

Ангиедем

Съобщава се за случаи на ангиедем, 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 имали и преди това ангиедем, при лечение с други лекарствени продукти, включително ACE инхибитори. Диперам трябва да се спре незабавно при пациентите, които получат ангиедем и не трябва да се прилага отново.

Интестинален ангиедем

За интестинален ангиедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, вкл. валсартан (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиедем, лечението с валсартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Сърдечна недостатъчност/постмиокарден инфаркт

Като последиствие 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 би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни антагонисти се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност или постмиокарден инфаркт трябва да включва винаги оценка на бъбречната функция.



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

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

Аортна и митрална клапна стеноза

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти, страдащи от митрална клапна стеноза или значима аортна стеноза, която не е високостепенна.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, APB 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 комбинирана употреба на ACE инхибитори, APB или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. ACE инхибиторите и APB не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, общи за комбинацията

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия между амлодипин/валсартан и други лекарствени продукти.

Да се вземе предвид при едновременно приложение

Други антихипертензивни средства

Често употребяваните антихипертензивни средства (напр. алфа блокери, диуретици) и други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипотензивни нежелани реакции (напр. трициклически антидепресанти, алфа блокери за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия), могат да повишат антихипертензивния ефект на комбинацията.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Не се препоръчва едновременно приложение

Грейпфрут или сок от грейпфрут

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

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

CYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори, протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин.



верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната зависимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

СУР3А4 индуктори (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, Hypericum perforatum (жълт кантарион)

При едновременно прилагане на известни индуктори на СУР3А4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това, кръвното налягане трябва да се следи и да се регулира дозата както по време на, така и след едновременно прилагане, особено със силни индуктори на СУР3А4 (напр. рифампицин, *Hypericum perforatum*).

Симвастатин

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

Дантролен (инфузия)

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

Да се вземе предвид при едновременна употреба

Други

При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременната употреба

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при едновременно прилагане на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан. Поради това се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий при едновременна употреба. Ако се прилага и диуретик, рискът от литиева токсичност е възможно допълнително да се повиши при прием на Диперам.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий

Ако в комбинация с валсартан се предписва лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва контрол на плазмените нива на калий.

Изисква се повишено внимание при едновременна употреба

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

Може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект, когато ангиотензин II антагонистите се прилагат едновременно с НСПВС. Освен това, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на



бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Следователно, се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксия транспортер (ритонавир)

Резултатите от *in vitro* проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспорта (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 комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Други

При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употреба по време на бременност се препоръчва само когато 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 (AIIIRA) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRA е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

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



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

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

Кърмене

Амлодипин се екскретира в майчиното мляко. Количеството, прието от новороденото, пропорционално на дозата, приета от майката е изчислено в интерквартилен интервал 3 – 7% до максимум от 15%. Ефектът на амлодипин върху новороденото не е известен. Няма налична информация относно използването на Диперам по време на кърмене. Затова Диперам не се препоръчва и се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене, и специално при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Фертилитет

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

Валсартан

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

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 реакции върху фертилитета при мъжките (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на амлодипин/валсартан е оценена в пет контролирани клинични проучвания с 5175 пациенти, 2613 от които получават валсартан в комбинация с амлодипин. Следните нежелани реакции са счетени за най-често възникващи или с най-голяма значимост, или като най-тежки: назофарингит, грип, свръхчувствителност, главоболие, синкоп, ортостатична хипотония, оток, застоен оток, оток на лицето, периферни отоци, умора, зачервяване, слабост и топли вълни.

Табличен списък на нежеланите реакции



Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Системо- органен клас	Нежелани реакции	Честота		
		Амлодипин/ Валсартан	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инфекстации	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	--
	Екстрапирамиден синдром	--	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	Зрително нарушение	Редки	Нечести	--
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--



Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Редки	Нечести	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести	Чести	--
	Синкоп	Редки	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--
Съдови нарушения	Зачервяване	--	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	--
Хепато-билиарни нарушения	Отклонения в чернодробните функционални показатели, включително повишаване на билирубина в кръвта	--	Много редки*	С неизвестна честота



	Хепатит	--	Много редки	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	--	Нечести	--
	Ангиедем	--	Много редки	С неизвестна честота
	Булозен дерматит	--	--	С неизвестна честота
	Еритем	Нечести	--	--
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--
	Екзантем	Редки	Нечести	--
	Хиперхидроза	Редки	Нечести	--
	Реакции на фоточувствителност	--	Нечести	--
	Пруритус	Редки	Нечести	С неизвестна честота
	Пурпура	--	Нечести	--
	Обрив	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
	Промяна в цвета на кожата	--	Нечести	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--
	Ексфолиативен дерматит	--	Много редки	--
	Синдром на Stevens-Johnson	--	Много редки	--
	Едем на Quincke	--	Много редки	--
	Токсична 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	С неизвестна честота
	Оток на глезените	--	Чести	--
	Усещане за тежест	Редки	--	--
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта	--	--	С неизвестна честота
	Микционни нарушения	--	Нечести	--
	Ноктурия	--	Нечести	--



	Полакиурия	Редки	Нечести	--
	Полиурия	Редки	--	--
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	--	Нечести	--
	Еректилна дисфункция	Редки	--	--
	Гинекомастия	--	Нечести	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Нечести	--
	Дискомфорт, общо неразположение	--	Нечести	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести
	Оток на лицето	Чести	--	--
	Зачервяване, 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	Повишаване на калия в кръвта	--	--	С неизвестна честота
	Увеличаване на телесното тегло	--	Нечести	--
	Намаляване на телесното тегло	--	Нечести	--

* Най-често свързано с холестаза

Допълнителна информация за комбинацията

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

% от пациентите с периферен едем		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



Средният процент на поява на периферен едем, еднакво измерен за всички дози, е 5,1% при комбинацията амлодипин/валсартан.

Допълнителната информация за отделните съставки

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

Амлодипин

<i>Чести</i>	Сомнолентност, замаяност, палпитации, коремна болка, гадене, отоци на глезените.
<i>Нечести</i>	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия, тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, зрително нарушение (включително диплопия), шум в ушите, хипотония, диспнея, ринит, повръщане, диспепсия, алоpecia, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, екзантем, миалгия, мускулни крампи, болка, микционни нарушения, увеличена честота на уриниране, импотентност, гинекомастия, болка в гърдите, общо неразположение, увеличаване на телесното тегло, намаляване на телесното тегло.
<i>Редки</i>	Обърканост.
<i>Много редки</i>	Левкоцитопения, тромбоцитопения, алергични реакции, хипергликемия, хипертония, периферна невропатия, миокарден инфаркт, аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене), васкулит, панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците, хепатит, жълтеница, увеличени чернодробни ензими*, ангиоедем, еритема мултиформе, уртикария, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, едем на Quincke, фоточувствителност.

С неизвестна честота Токсична епидермална некролиза

* най-често свързано с холестаза

Съобщавани са отделни случаи на екстрапирамиден синдром.

Валсартан

<i>Много редки</i>	Интестинален ангиоедем
<i>С неизвестна честота</i>	Понижение на хемоглобина, понижение на хематокрита, неутропения, тромбоцитопения, повишаване на серумния калий, повишаване на показателите за чернодробна функция, включително повишаване на серумния билирубин, бъбречна недостатъчност и увреждане, повишаване на серумния креатинин, ангиоедем, миалгия, васкулит, свръхчувствителност, включително серумна болест.

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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с амлодипин/валсартан. Главният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално 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.

Лечение

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

Валсартан и амлодипин не се очистват при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства повлияващи ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II антагонисти, комбинации; ангиотензин II антагонисти и блокери на калциевите канали, АТС код: C09DB01

Диперам 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 всеки от компонентите по отделно.

Амлодипин/Валсартан

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

Плацебо-контролирани изпитвания

Над 1400 пациенти с хипертония са приемали амлодипин/валсартан веднъж дневно в две плацебо-контролирани проучвания. Включени са възрастни с лека до умерена неусложнена есенциална хипертония (средно диастолно налягане в седнало положение ≥ 95 и < 110 mmHg). Не са включени пациентите с висок сърдечно-съдов риск – сърдечна недостатъчност, захарен диабет тип 1 и



недобре контролиран диабет тип 2, анамнеза за миокарден инфаркт или инсулт в последната 1 година.

Активно-контролирани изпитвания при пациенти, не повлияли се от проведена монотерапия
Многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано, паралелногрупово изпитване, показва нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолно 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/диастолното кръвно налягане съответно с 6,0/4,8 mmHg и 3,9/2,9 mmHg, в сравнение с пациентите, които остават на терапия само с валсартан 160 mg.

Многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано, паралелногрупово изпитване показва нормализиране на артериалното налягане (най-ниско диастолно 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/диастолното 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 диастолно 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 сравнено с 32/28 mmHg при лечение с лизиноприл/хидрохлоротиазид 10 mg/12,5 mg, титриран до 20 mg/12,5 mg.

В две дългосрочни проучвания за проследяване ефекта на амлодипин/валсартан се запазва за период над една година. Внезапното преустановяване на лечението с амлодипин/валсартан не се свързва с бързо покачване на артериалното налягане.

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

Амлодипин/валсартан не е проучван при популации от пациенти с други заболявания, различни от хипертония. Валсартан е проучван при пациенти след прекаран инфаркт на миокарда и такива със сърдечна недостатъчност. Амлодипин е проучван при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски документирано заболяване на коронарните съдове.

Амлодипин

Съставката амлодипин, която влиза в състава на амлодипин/валсартан, инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.



Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади, така и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

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

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

Употреба при пациенти с хипертония

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

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или електрокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск (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 била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.



Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист. Той въздейства селективно върху AT_1 рецепторен подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на AT_1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират не блокирания AT_2 рецептор, което изглежда противодейства на ефекта на AT_1 рецептора. Валсартан не проявява никаква 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 понижава брадикинина. Тъй като няма ефект върху АСЕ и не се потенцират ефектите на брадикинина и субстанция Р, е малко вероятно ангиотензин II антагонистите да се свързват с кашлица. В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с АСЕ инхибитор, изявата на суха кашлица е значимо ($p < 0,05$) по-малка при пациентите, лекувани с валсартан отколкото при тези лекувани с АСЕ инхибитор (съответно 2,6% спрямо 7,9%). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан и 19,0% от тези, получаващи тиазиден диуретик имат кашлица, сравнено с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор ($p < 0,05$). Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни за сърдечно-съдовата регулация.

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

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4–6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2–4 седмици и се поддържа в хода на 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 проучвания (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл] и VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes] – клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерството по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и АРБ.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се има предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и АРБ.



Следователно, ACE инхибитори и APB 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 проучване проведено с алискирен при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или APB при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата алискирен спрямо тази на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин и валсартан имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/Валсартан

След перорално приложение на амлодипин/валсартан, пикови плазмени концентрации на валсартан и амлодипин се достигат за съответно 3 и 6–8 часа. Степента и размерът на абсорбцията на амлодипин/валсартан са еквивалентни на бионаличността на валсартан и амлодипин, приложени като отделни таблетки.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикови плазмени концентрации се достигат за 6–12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: 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 полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарните плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7–8 дни. 10 % от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

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



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

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

Елиминиране: Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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 активно вещество. След интравенозно приложение плазмения клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан 6 часа.

Специални популации

Педиатрична популация (възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Старческа възраст (възраст над 65 години)

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40–60%. Като цяло, при пациенти с леко до умерено тежко изразено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групираны по възраст, пол и тегло). Приложението при пациенти с чернодробно заболяване трябва да се осъществява с повишено внимание (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/Валсартан

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

Хистопатологични данни за възпаление са наблюдавани в жлезистия стомах при мъже при експозиция от около 1,9 (валсартан) и 2,6 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. При по-високи експозиции има улцерации и ерозии на стомаха.



лигавица както при женските, така и при мъжките плъхове. Подобни промени се наблюдават и при групата приемаща само валсартан (експозиция 8,5–11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан).

При експозиция 8–13 (валсартан) и 7–8 (амлодипин) пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин се установяват увеличена честота и тежест на бъбречната тубулна базофилия/хиалинизация, дилатация и отливки, също и интерстициално лимфоцитно възпаление и хипертрофия на артериоларната медия. Сходни промени се установяват в групата приемаща само валсартан (експозицията 8,5–11,0 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан).

В проучване за ембрио-фетално развитие при плъхове се наблюдават увеличена честота на дилатирани уретери, малформации на стернума и неосифицирани фаланги на предни лапи при експозиция от около 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) пъти над клиничните дози от 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. Дилатирани уретери се наблюдават и в групата само с валсартан (експозиция 12 пъти над клиничната доза от 160 mg валсартан). В това проучване има само слабо изразени белези на майчина токсичност (умерена редукция на телесно тегло). Нивото, при което не се наблюдават ефекти по отношение на развитието е 3- (валсартан) и 4- (амлодипин) пъти над клиничната експозиция (на базата на AUC).

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

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

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

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки – близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg



Валсартан

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

При плъхове токсичните дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност, високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на урейния азот в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 и 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в сравними дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишение на урейния азот 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 мармозетките. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диперам 5 mg/160 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза

Кросповидон (тип А)

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Покритие:

Хипромелоза, заместителен тип 2910 (3 mPa.s)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Макрогол 4000

Талк

Диперам 10 mg/160 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза



Кросповидон (тип А)
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Покритие:
Хипромелоза, заместителен тип 2910 (3 mPa.s)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Макрогол 4000
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.
Видове опаковки: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 280 (4x70 или 20x14) филмирани таблетки.
PVC/PVDC перфорирани еднородови блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.
Видове опаковки: 56, 98 или 280 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



5 mg/160 mg, Рег. № 20170279
10 mg/160 mg, Рег. № 20170280

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 18/09/2017
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024

