

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Vainas/Ваинас 5 mg/80 mg филм-обложени таблети
Vainas/Ваинас 5 mg/160 mg филм-обложени таблети
Vainas/Ваинас 10 mg/160 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Vainas/Ваинас 5 mg/80 mg филм-обложени таблети
Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg амлодипин (во форма на амлодипинбесилат) и 80 mg валсартан.

Vainas/Ваинас 5 mg/160 mg филм-обложени таблети
Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg амлодипин (во форма на амлодипинбесилат) и 160 mg валсартан.

Vainas/Ваинас 10 mg/160 mg филм-обложени таблети
Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg амлодипин (во форма на амлодипинбесилат) и 160 mg валсартан.

За целосен состав видете поглавје 6. 1. Листа на ексципиенси

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Vainas/Ваинас 5 mg/80 mg филм-обложени таблети
Темножолта, тркалезна филм-обложена таблета со ознака „80“ на едната страна и „5“ на другата страна, со дијаметар приближно 8,1 mm.

Vainas/Ваинас 5 mg/160 mg филм-обложени таблети
Темножолта, овална филм-обложена таблета со ознака „160“ на едната страна и „5“ на другата страна, со димензии приближно 14,2 mm x 5,7 mm.

Vainas/Ваинас 10 mg/160 mg филм-обложени таблети
Светложолта, овална филм-обложена таблета со ознака „160“ на едната страна и „10“ на другата страна, со дијаметар приближно 14,2 mm x 5,7 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекување на есенцијална хипертензија.

Ваинас е индициран кај возрасни лица кај кои крвниот притисок не е одговорно контролиран со монотерапија со амлодипин или валсартан.

4.2. Дозирање и начин на употреба



Дозирање

Вообичаена доза на лекот Ваинас е една таблета на ден.

Ваинас 5 mg/80 mg може да се употребува кај пациенти чиј крвен притисок не е соодветно контролиран само со амлодипин 5 mg или валсартан 80 mg.

Ваинас 5 mg/160 mg може да се употребува кај пациенти чиј крвен притисок не е соодветно контролиран само со амлодипин 5 mg или валсартан 160 mg.

Ваинас 10 mg/160 mg може да се употребува кај пациенти чиј крвен притисок не е соодветно контролиран само со амлодипин 10 mg или валсартан 160 mg или со лекот Ваинас 5 mg/160 mg.

Ваинас може да се употребува со храна или без неа.

Се препорачува индивидуална титрација на дозата со состојките (т.е. амлодипин и валсартан) пред да преминете во комбинација на фиксна доза. Кога тоа е клинички оправдано, може да се земе предвид директен премин од монотерапија во фиксна комбинација на доза.

Пациентите кои примаат валсартан и амлодипин во одделни таблети/капсули, можат да се префрлат на лекот Ваинас кој ги содржи истите дози на состојките заради поедноставност.

Оштетување на бубрезите

Клинички податоци кај пациенти со тешко бубрежно оштетување не се достапни. Кај болни со благо до умерено оштетување на бубрезите не е потребно приспособување на дозата. Се препорачува следење на нивото на калиум и креатинин при умерено оштетување на бубрезите.

Оштетување на црниот дроб

Ваинас е контраиндициран кај болни со тешко оштетување на црниот дроб (видете го делот 4.3).

Треба да се внимава при употреба на лекот Ваинас кај пациенти со оштетување на црниот дроб или опструктивни нарушувања на жолчката (видете го делот 4.4). Кај болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб, без холестаза, најголема препорачана доза на валсартан е 80 mg. Препорачано дозирање на амлодипин не е утврдено кај болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб. При премин на хипертензивни болни кои ги исполнуваат условите за лекување (видете го делот 4.1.) со оштетување на црниот дроб на амлодипин или лекот Ваинас, треба да се користи најмала достапна доза на амлодипин во монотерапија или амлодипин како компонента.

Постари лица (од 65 години старост или повеќе)

Кај постари пациенти треба да се внимава при зголемување на дозата. При премин на постари хипертензивни болни кои ги исполнуваат условите за лекување (видете го делот 4.1.) на амлодипин или на лекот Ваинас, треба да се користи најмала достапна доза на амлодипин во монотерапија или амлодипин како компонента.

Педијатриска популација

Безбедноста и делотворноста на лекот Ваинас кај деца на возраст до 18 години не се утврдени. Нема достапни податоци.

Начин на употреба

За перорална употреба.

Се препорачува да се земе Ваинас со малку вода.



4.3. Контраиндикации

- Преосетливост кон активната материја, деривати на дихидропиридин, или кон некој од ексципиентите наведени во поглавјето 6.1.
- Тешко оштетување на црниот дроб, билијарна цироза или холестаза.
- Истовремената примена на лекот Ваинас со лекови кои содржат алискирен контраиндицирана е кај болни со шеќерна болест или со оштетување на бубрезите ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете ги деловите 4.5 и 5.1).
- Второ и трето тримесечје од бременоста (видете ги деловите 4.4 и 4.6).
- Тешка хипотензија.
- Шок (вклучувајќи кардиоген шок).
- Опструкција на истисниот дел на левата вентрикула (на пр. хипертрофична опструктивна кардиомиопатија и аортална стеноза од висок степен).
- Хемодинамски нестабилно затајување на срцето по акутен инфаркт на миокардот.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Безбедноста и делотворноста на амлодипин во хипертензивна криза не се утврдени.

Бременост

Примена на антагонисти на ангиотензин II рецепторот (AIIIRA – англ. *angiotensin II receptor antagonists*) не смее да се започне во текот на бременоста. Доколку продолжувањето на терапијата со AIIIRA не е неопходна, пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативно антихипертензивно лекување кое има утврден безбедносен профил за употреба во бременост. Кога бременоста ќе се утврди, лекувањето со AIIIRA треба веднаш да се прекине и ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија (видете ги деловите 4.3. и 4.6.).

Болни со намалено ниво на натриум и/или намален волумен на течност

Во плацебо-контролирани испитувања, кај 0,4% од пациентите со некомплицирана хипертензија лекувани со фиксна комбинација на амлодипин/валсартан е забележана тешка изразена хипотензија. Симптоматска хипотензија може да се појави кај пациенти со активиран ренин-ангиотензин систем (како што се пациенти со намален волумен на течност и/или намалено ниво на сол при високи дози на диуретик) кои примаат блокатори на ангиотензинските рецептори. Се препорачува оваа состојба да се коригира пред земање на Ваинас или внимателен медицински надзор на почетокот на лекувањето.

Ако со Ваинас се појави хипотензија, болниот треба да се легне на грб и по потреба, да му се даде интравенска инфузија од физиолошки раствор. Лекувањето може да продолжи кога крвниот притисок ќе се стабилизира.

Хиперкалиемија

При истовремена примена со надоместоци на калиум, диуретички лекови, или калиумот, замени за сол кои содржат калиум или со други лекови кои можат да го зголемат нивото на калиум (хепарин, итн.) потребна е претпазливост и често следење на нивото на калиумот.

Стеноза на бубрежната артерија



Ваинас треба да се применува со претпазливост при лекување на хипертензија кај болни со еднострана или двострана стеноза на бубрежната артерија или стеноза на бубрежната артерија при постоење на само еден бубрег бидејќи кај овие болни може да се зголеми уреата во крвта и серумскиот креатинин.

Трансплантација на бубрези

До денес не постои искуство за безбедноста на примената на Ваинас кај болни со неодамна трансплантиран бубрег.

Оштетување на црниот дроб

Валсартанот во најголем дел се елиминира непроменет преку жолчката. Полуживотот на амлодипин е продолжен и вредностите на AUC се зголемени кај болни со оштетена функција на црниот дроб; препораки за дозата не се утврдени. Особено треба да се внимава при примена на Ваинас кај пациенти со благо до умерено оштетување на црниот дроб или опструктивни нарушувања на жолчката.

Кај болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб, без холестаза, најголема препорачана доза на валсартан е 80 mg.

Оштетување на бубрезите

Кај болни со благо до умерено оштетена функција на бубрезите ($GFR > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) не е потребно приспособување на дозата на Ваинас. Се препорачува следење на нивото на калиум и креатинин при умерено оштетување на бубрезите.

Примарен хипералдостеронизам

Болните со примарен хипералдостеронизам не би требало да се лекуваат со антагонист на ангиотензин II валсартан бидејќи нивната примарна болест влијае врз ренин-ангиотензин системот.

Ангиоедем

Кај болни лекувани со валсартан пријавена е појава на ангиоедем, вклучувајќи и отекување на ларингсот и глотисот, кој предизвикува опструкција на респираторните патишта и/или отекување на лицето, усните, фарингсот и/или јазикот. Некои од овие болни имале ангиоедем и порано, со други лекови, вклучувајќи и ACE инхибитори. Болни кај кои се развива ангиоедем треба веднаш да ја прекинат примената на лекот Ваинас и повеќе не смеат повторно да го употребуваат.

Интестинален ангиоедем

Интестинален ангиоедем е пријавен кај пациенти лекувани со антагонисти на рецепторот на ангиотензин II вклучувајќи и валсартан (видете дел 4.8). Кај тие пациенти ова се манифестирало како болки во стомакот, гадење, повраќање и пролив. Симптомите исчезнале по прекинот на употребата на антагонистот на рецепторот на ангиотензин II. Ако се дијагностицира интестинален ангиоедем, треба да се прекине примената на лекот валсартан и да се започне соодветно следење додека не се постигне целосно повлекување на симптомите.

Затајување на срцето и инфаркт на миокардот



Промени на функцијата на бубрезите може да се очекува кај подложни поединци како последица на инхибиција на ренинангиотензин-алдостеронскиот систем. Кај болни со тешко затајување на срцето чија функција на бубрезите може да зависи од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, лекување со ACE инхибитори и антагонисти на ангиотензинските рецептори е поврзано со олигурија и/или прогресивна азотемија, и (ретко) со акутно затајување на бубрезите и/или смрт. Слични резултати се пријавени за валсартан. Евалуација на болниот со затајување на срцето или по инфаркт на миокардот секогаш треба да вклучува проценка на функцијата на бубрезите.

Во долготрајно со плацебо контролирано испитување (PRAISE-2) на амлодипин кај болни со затајување на срцето на не-исхемична етиологија од III и IV степен според NYHA (New York Heart Association Classification), амлодипинот бил поврзан со зголемен број на извештаи за пулмонален едем, и покрај безначајната разлика кај инциденција на влошување на затајување на срцето во споредба со плацебо.

Потребна е претпазливост при примена на блокатори на калциумовите канали, вклучувајќи и амлодипин, кај болни со конгестивно затајување на срцето, бидејќи може да го зголеми ризикот од идни кардиоваскуларни настани и смртност.

Стеноза на аортниот и на митралниот залисток

Како и со сите други вазодилатори, потребна е посебна претпазливост кај болни со митрална стеноза или значајна стеноза на аортата која не е од висок степен.

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

Постојат докази дека истовремената примена на ACE инхибитори, ARB или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите). Двојната блокада на RAAS со комбинирана примена на ACE инхибитори, ARB или алискирен затоа не се препорачува (видете ги деловите 4.5 и 5.1)

Ако терапијата со двојно блокирање се смета за апсолутно потребна, истата може да се спроведува само под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежните функции, електролитите и крвниот притисок. ACE инхибиторите и ARB не може да се употребуваат истовремено кај болни со дијабетска нефропатија.

Фиксната комбинација на амлодипин/валсартан не е испитувана ниту во една популација на пациенти, освен кај пациенти со хипертензија.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Интеракции кои се чести кај оваа комбинација

Не се спроведени испитувања на интеракциите со лековите со фиксната комбинација на амлодипин/валсартан и други лекови.

- Што треба да се земе во предвид кај истовремена примена

Други антихипертензивни лекови

Често употребуваните антихипертензивни лекови (на пр., диуретици, бета-блокатори, диуретици) и други лекови кои можат да предизвикаат хипотензивни ефекти (на пр., трициклични



антидепресиви, алфа-блокатори за третман на бенигна хиперплазија на простатата) може да го зголемат антихипертензивниот ефект на оваа комбинација.

Интеракции сврзани со амлодипин

- Истовремена употреба не е препорачана

Грејпфрут или со сок од грејпфрут

Не се препорачува употреба на амлодипин со грејпфрут или со сок од грејпфрут бидејќи кај некои болни би можело да дојде до зголемување на биорасположивоста, што резултира со зголемен ефект врз намалување на крвниот притисок.

- Претпазливост е потребна кај истовремена примена

Инхибитори на CYP3A4:

Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (инхибитори на протеазата, азолни антимикотски лекови, макролиди како еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвикаат значајно зголемување на изложеноста на амлодипин. Клиничката транслација на таквите фармакокинетички варијации може да биде поизразена кај постари лица. Затоа би можело да биде потребно клиничко следење и приспособување на дозата.

CYP3A4 индуктори (антиконвулзивни лекови (на пример карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, Hypericum perforatum [кантарион])

При истовремена употреба на познати индуктори на CYP3A4, концентрацијата на амлодипин во плазмата може да се разликува. Затоа треба да се следи крвниот притисок и да се разгледа регулирањето на дозата за време и по истовремено лекување, особено со силни индуктори на CYP3A4 (на пример рифампицин, Hypericum perforatum).

Симвастатин

Истовремена употреба на повеќекратни дози од 10 mg амлодипин со 80 mg симвастатин резултирала со зголемување на изложеноста на симвастатин за 77% во споредба со симвастатин самостојно. Се препорачува да се ограничи дозата на симвастатин на 20 mg дневно кај болни на амлодипин.

Дантролен (инфузија)

Кај животните забележани се летална вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалиемија по употреба на верапамил и интравенски дантролен. Поради ризик од хиперкалиемија се препорачува да се избегнува истовремена употреба на блокаторите на калциумовите канали како што е амлодипин кај болни склони кон малигна хипертермија и при неа на малигната хипертермија.

Такролимус

Постои ризик од зголемено ниво на такролимус во крвта кога се употребува истовремено со амлодипин. За да се избегне токсичноста на такролимусот, употребата на амлодипин кај пациенти лекувани со такролимус бара следење на нивото на такролимус во крвта и прилагодување на дозата на такролимус кога е потребно.

- Што треба да се земе во предвид кај истовремена примена

Друго

Во клиничките испитувања на интеракции амлодипинот не влијаел врз фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Интеракции поврзани со валсартан



- Истовремена употреба не е препорачана

Литиум

Пријавени се реверзибилни зголемувања на концентрација на литиум во серумот и токсичност во текот на истовремена употреба на литиум со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим или антагонисти на ангиотензин II рецепторите, вклучувајќи валсартан. Затоа, во текот на истовремена употреба се препорачува внимателно следење на ниво на литиум во серумот. Ако се користи диуретик, ризикот од токсичност на литиум најверојатно ќе се зголеми уште повеќе со лекот Ваинас.

Диуретици кои го штедат калиумот, надоместоци на калиум, замени за сол кои содржат калиум и други материји кои можат да го зголемат нивото на калиум

Ако во комбинација со валсартан се пропишува лек кој влијае врз нивото на калиумот, се советува следење на нивото на калиум во плазмата.

- Претпазливост е потребна кај истовремена примена

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

Кога антагонистите на ангиотензинот II се применуваат истовремено со NSAIL, може да дојде до намалување на антихипертензивниот ефект. Освен тоа, истовремената примена на антагонистот на ангиотензинот II и на NSAIL може да доведе до зголемен ризик од влошување на бубрежната функција и до зголемување на калиумот во серумот. Затоа се препорачува контрола на бубрежната функција на почетокот на лекувањето, како и соодветна хидратација на болниот.

Инхибитори на транспортерот за влез (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксниот транспортер (ритонавир)

Резултатите од *in vitro* испитувањата врз човечко ткиво на црниот дроб покажуваат дека валсартанот е супстрат на црнодробниот влезен транспортер OATP1B1 и црнодробниот ефлуксен транспортер MRP2. Истовремената примена на инхибиторот на транспортерот за складирање (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксниот транспортер (ритонавир) може да ја зголеми системската изложеност на валсартан.

Двојна блокада на RAAS со ARB, ACE инхибитори или алискирен

Податоци од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на RAAS со комбинирана примена на ACE инхибитори, ARB или алискирен е поврзана со поголема зачестеност на штетни настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите) во споредба со примена на само еден лек кој дејствува врз RAAS (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1),

Друго

Кај монотерапијата со валсартан не се најдени клинички значајни интеракции со следните материји: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, ателолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

4.6. Плодност, бременост и доене

Бременост

- Амлодипин

Безбедноста на амлодипин при бременост кај луѓе не е утврдена. Во испитувањата врз животните забележана е репродуктивна токсичност при високи дози (видете го делот 5.3). Употребата за време на бременоста се препорачува само ако нема побезбедна алтернатива и кога самата болест носи поголем ризик за мајката и фетусот.



- Валсартан

Употребата на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (АПРА) не се препорачува во текот на првото тримесечје од бременоста (видете го делот 4.4). Употребата на АПРА е контраиндицирана во текот на второто и третото тримесечје од бременоста (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Епидемиолошкиот доказ за ризикот од тератогеност по изложеност на АСЕ инхибитори во текот на првото тримесечје на бременост не е заклучен; меѓутоа, мал пораст на ризик не може да се исклучи. Со оглед на тоа дека нема контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со антагонисти на ангиотензин II рецепторите (АПРА), слични ризици може да постојат и за оваа група на лекови. Доколку продолжувањето на терапијата со АПРА не е неопходна, болните кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни лекувања кои има утврден безбедносен профил за употреба во бременост. Кога бременоста ќе се утврди, лекувањето со АПРА треба веднаш да се прекини и, ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на терапијата со АПРА во текот на второто и третото тримесечје кај луѓето предизвикува фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, застој во осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (затајување на бубрезите, хипотензија, хиперкалемија) (видете го делот 5.3).

Ако дошло до изложеност на АПРА од второто тримесечје од бременоста па натака, се советува ултразвучен преглед на функцијата на бубрезите и на черепот.

Доенчињата нии мајки употребувале АПРА треба внимателно да се следат заради хипотензија (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Доење

Амлодипинот се излачува во млекото на лекуваните жени. Проценето е учеството на мајчината доза која ја прима доенчето, и неговиот интерквартален опфат изнесувал од 3-7%, со максимум од 15%. Ефектот од амлодипинот врз доенчиња не е познат. Бидејќи не се достапни информации за примена на фиксни комбинации на амлодипин/валсартан во текот на доењето, затоа Ваинас во текот на доењето не се препорачува и се советува алтернативно лекување со подобро утврден безбедносен профил за време на доење, особено при доење на новороденчиња или недоносени бебиња.

Плодност

Не постојат клинички испитувања за дејството на фиксната комбинација на амлодипин/валсартан врз плодноста.

- Валсартан

Валсартан немал штетни ефекти врз репродукцијата на машки или женски стаорци при перорални дози од најмногу 200 mg/kg/ден. Тоа е доза 6 пати поголема од највисоката препорачана доза за луѓе, изразени во mg/m² (во пресметките користена е претпоставка дека перорална доза е од 320 mg/ден и дека телесната маса на болниот е од 60 kg).

- Амлодипин

Реверзибилни биохемиски промени во главите на сперматозоидите пријавени се кај некои болни лекувани со блокатори на калциумовите канали. Нема доволно клинички податоци за можниот



ефект на амлодипин врз плодноста. Во едно испитување со стаорци најдени се штетни ефекти врз плодноста кај мажјаци (видете го делот 5.3).

4.7. Влијание врз способноста за управување со возила и за работа на машини

Пациентите кои употребуваат Ваинас и управуваат со возила или работат со машини треба да имаат во предвид дека понекогаш може са се појават вртоглавица или исцрпеност.

Амлодипинот може благо или умерено да влијае врз способноста за управување на возила и работа со машини.

Ако болните кои употребуваат амлодипин страдаат од вртоглавица, главоболка, замор или мачнина, нивната способност на реагирање би можела да биде нарушена.

4.8. Несакани дејства

Краток преглед на безбедносниот профил на лекот

Безбедноста на фиксната комбинација на амлодипин/валсартан е испитувана во пет контролирани клинички студии со 5.175 пациенти, од кои 2.613 примале валсартан во комбинација со амлодипин. Следните несакани дејства се забележани како најчести или најзначајни или тешки: назофарингитис, инфлуенца, пречувствителност, главоболка, синкопа, ортостатска хипертензија, едем, тестест едем, фацијален едем, периферен едем, замор, црвенило со чувство на топлина, астенија и напад на топлина.

Табеларен список на несаканите дејства

Несаканите дејства се поделени според зачестеност како: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 10\ 000$) и непознато (не може да се процени од достапните податоци).

MedDRA класификација на органските системи	Несакани дејства	Зачестеност		
		Амлодипин/ валсартан	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инфестации	Назофарингитис	Често	--	--
	Инфлуенца	Често	--	--
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Намалување на хемоглобинот и хематокритот	--	--	Непознато
	Леукопенија	--	Многу ретко	--
	Неутропенија	--	--	Непознато
	Тромбоцитопенија, понекогаш со пурпура	--	Многу ретко	Непознато
	Преосетливост	Ретко	Многу ретко	Непознато
Нарушувања на имунолошкиот систем	Хипергликемија	--	Многу ретко	--
	Хипонатриемија	Помалку често	--	--
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Депресија	--	Помалку често	--
	Анксиозност	Ретко	--	--
	Несоница/нарушувања на спиењето	--	Помалку често	--
	Промени на расположението	--	Помалку често	--
	Конфузија	--	Ретко	--
Нарушувања на нервниот систем	Нарушување на координацијата	Помалку често	--	--
	Вртоглавица	Помалку често	Често	--



MedDRA класификација на органските системи	Несакани дејства	Зачестеност		
		Амлодипин/ валсартан	Амлодипин	Валсартан
	Постурално замаглување	Помалку често	--	--
	Дисгеузија	--	Помалку често	--
	Екстрапирамиден синдром	--	Непознато	--
	Главоболка	Често	Често	--
	Хипертонија	--	Многу ретко	--
	Парестезија	Помалку често	Помалку често	--
	Периферна невропатија, невропатија	--	Многу ретко	--
	Сомноленција	Помалку често	Често	--
	Синкопа	--	Помалку често	--
	Тремор	--	Помалку често	--
	Хипоестезија	--	Помалку често	--
Нарушувања на очите	Нарушување на видот	Ретко	Помалку често	--
	Оштетување на видот	Помалку често	Помалку често	--
Нарушувања на увото и лабиринтот	Тинитус	Ретко	Помалку често	--
	Вртоглавица	Помалку често	--	Помалку често
Срцеви нарушувања	Палпитации	Помалку често	Често	--
	Синкопа	Ретко	--	--
	Тахикардија	Помалку често	--	--
	Аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија, фибрилација на атриумот)	--	Многу ретко	--
	Инфаркт на миокардот	--	Многу ретко	--
Васкуларни нарушувања	Црвенило со чувство на топлина	--	Често	--
	Хипотензија	Ретко	Помалку често	--
	Ортостатска хипотензија	Помалку често	--	--
	Васкулитис	--	Многу ретко	Непознато
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица	Помалку често	Многу ретко	Помалку често
	Диспнеа	--	Помалку често	--
	Фаринголарингеална болка	Помалку често	--	--
	Ринитис	--	Помалку често	--
Нарушувања на гастроинтестинален систем	Непријатност во абдоменот, болка во горниот абдомен	Помалку често	Често	Помалку често
	Променети навики за празнење на цревата	--	Помалку често	--
	Констипација	Помалку често	--	--
	Пролив	Помалку често	Помалку често	--
	Сува уста	Помалку често	Помалку често	--
	Диспепсија	--	Помалку често	--



MedDRA класификација на органските системи	Несакани дејства	Зачестеност		
		Амлодипин/ валсартан	Амлодипин	Валсартан
	Гастритис	--	Многу ретко	--
	Хиперплазија на гингивата	--	Многу ретко	--
	Мачнина	Помалку често	Често	--
	Панкреатитис	--	Многу ретко	--
	Повраќање	--	Помалку често	--
	Интестинален ангиоедем	--	--	Многу ретко
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	Нарушени тестови на функцијата на црниот дроб, вклучувајќи зголемен билирубин во крвта	--	Многу ретко*	Непознато
	Хепатитис	--	Многу ретко	--
	Интрахепатска холестаза, жолтица	--	Многу ретко	--
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Алопеција	--	Помалку често	--
	Ангиоедем	--	Многу ретко	Непознато
	Булозен дерматитис	--	--	Непознато
	Еритем	Помалку често	--	--
	Мултиформен еритем	--	Многу ретко	--
	Егзантем	Ретко	Помалку често	--
	Хиперхидроза	Ретко	Помалку често	--
	Фотосензитивна реакција	--	Помалку често	--
	Јадеж	Ретко	Помалку често	Непознато
	Пурпура	--	Помалку често	--
	Исипување	Помалку често	Помалку често	Непознато
	Промена на бојата на кожата	--	Помалку често	--
	Уртикарија и други видови на исипување	--	Многу ретко	--
	Ексфолијативен дерматитис	--	Многу ретко	--
	Стивенс-Джонсонов синдром	--	Многу ретко	--
	Квинкеов едем	--	Многу ретко	--
	Токсична епидермална некролиза	--	Непознато	--
Нарушувања на мускулно-скелетните и сврзните ткива	Артралгија	Помалку често	Помалку често	--
	Болка во грбот	Помалку често	Помалку често	--
	Оток на зглобовите	Помалку често	--	--
	Спазма на мускулите	Ретко	Помалку често	--
	Мијалгија	--	Помалку често	Непознато
	Отекувања на глуждовите	--	Често	--
	Чувство на тежина	Ретко	--	--
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Зголемен креатинин во крвта	--	--	Непознато
	Нарушување на миктурицијата	--	Помалку често	--
	Ноктурија	--	Помалку често	--



MedDRA класификација на органските системи	Несакани дејства	Зачестеност		
		Амлодипин/ валсартан	Амлодипин	Валсартан
	Полакизурија	Ретко	Помалку често	--
	Полиурија	Ретко	--	--
	Затајување и оштетување на бубрезите	--	--	Непознато
	Импотенција	--	Помалку често	--
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите	Еректилна дисфункција	Ретко	--	--
	Гинекомастија	--	Помалку често	--
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Астенија	Често	Помалку често	--
	Непријатност, истоштеност	--	Помалку често	--
	Замор	Често	Често	Помалку често
	Фацијален едем	Често	--	--
	Црвенило со чувство на топлина, напади на топлина	Често	--	--
	Болка во градите која не е поврзана со срцето	--	Помалку често	--
	Едем	Често	Често	--
	Периферен едем	Често	--	--
	Болка	--	Помалку често	--
	Тестест едем	Често	--	--
Испитувања	Покачен калиум во крвта	--	--	Непознато
	Зголемување на телесната маса	--	Помалку често	--
	Намалување на телесната маса	--	Помалку често	--

* Главно упатува на холестаза

Дополнителни информации за холестаза

Периферниот едем, како познато несакано дејство на амлодипин, генерално е забележан со помала инциденца кај пациенти кои примаат комбинација на амлодипин/валсартан отколку кај оние кои примаат само амлодипин. Во двојно слепи, контролирани клинички студии, инциденцата на периферни едеми според доза беше како што следува:

% пациенти кои имале 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	НД	НД	9,0	9,5

Средната вредност на инциденца на периферен едем рамномерно распределена во сите дози беше 5,1% кај комбинацијата на амлодипин/валсартан.

Дополнителни информации за одделни компоненти

Несакани дејства претходно пријавени со една од поединечните компоненти (амлодипин или валсартан) исто така може да бидат можни несакани дејства на фиксната комбинација амлодипин/валсартан, иако не се забележани во клиничките студии или по ставање на лекот во промет.

- Амлодипин

Често	Сомноленција, замаглување, палпитации, болка во абдоменот, мачнина, отекувања на глуждовите.
Помалку често	Несоница, промени во расположението (вклучително и анксиозност), депресија, тремор, дисгеузија, синкопа, хипоестезија, нарушување на видот (вклучително и





Лекување
Ако лекот е земен неодамна, во предвид доаѓа предизвикателство за промена на
желудникот. Покажано е дека употребата на активен јатлен кат за здравје доаѓа или до

може да бидат преципитирачки фактори.
преоптеретување со течности) заради одржување на периферниот волумен на срцето
баране за респираторна поддршка. Рано воведените мерки и на одржување (вклучувајќи
амлодипинот, кој може да се манифестира со одложен почеток (24-48 часа после интестина) и
Пријавени се ретки случаи на некардиоген белодробен едем како последица на предозирање со

вклучувајќи шок со смртен резултат, при примена на амлодипинот.
тахикардијата. Пријавена е изразена и потенцијално продолжена системска хипотензија,
амлодипинот може да доведе до изразена периферна вазодилатација и можни рефлексни
предозирање со вазарпант хипотензија со вртоглавица. Предозирањето со
Нема искуство со предозирање со фиксна доза на амлодипин/валсартан. Главниот симптом на
Симптоми

4.9. Предозирање

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање 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-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Непознато	Намалување на хемоглобин, намалување на хематокрит, неутропенија, тромбоцитопенија, зголемување на калциумот во серумот, зголемување на вредноста на функцијата на црниот дроб вклучувајќи зголемување на билирубинот во серумот, затајување и општување на бубрежите, зголемување на крестинин во серумот, ангиоедем, мијалгија, васкулитис, пресекливост вклучувајќи и серумска болест.
-----------	---

- Вазсартан

Пријавени се изолирани случаи на екстрапирамидален синдром.

* Главно упатува на холестаза

Непознато	Токсична епидермална некролиза
Ретки	Конфузија
Многу ретки	Лекот може да предизвика алергички реакции, алергички реакции, алергички реакции, алергички реакции, хипергликемија, хипертриглицеридемија, периферна невропатија, миокарден инфаркт, аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија, фибрилација на атриумот), васкулитис, панкреатитис, гастритис, хиперпигментација на гитија, хепатитис, жолтица, зголемување на ензимите на црниот дроб*, ангиоедем, мултиформен еритем, уртикарија, екфолијативен дерматитис, Стивенс- Јонсонов синдром, Квинков едем, фотосензитивност.

два часа по ингестија на амлодипин значително ја намалува апсорпцијата на амлодипин. Клинички значајна хипотензија заради предозирање со Ваинас бара активна кардиоваскуларна поддршка, вклучувајќи често следење на срцевите и респираторните функции, подигнување на екстремитетите, со следење на волуменот на циркулирачката течност и мокрење. Вазоконстрикторот може да помогне во повторно воспоставување на васкуларниот тонус и крвниот притисок, под услов да нема контраиндикации за неговата примена. Интравенски калциум глюконат може да биде од помош во поништување на ефектите на блокадата на калциумовите канали.

Двата лека валсартан и амлодипин не може да се отстранат со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови кои дејствуваат врз ренин-ангиотензинскиот систем, антагонисти на ангиотензин II, комбинации: ангиотензин II со блокатори на калциумовите канали

АТС ознака: C09DB01

Ваинас комбинира две антихипертензивни состојки со комплементарни механизми за контрола на крвниот притисок кај пациенти со есенцијална хипертензија: амлодипинот спаѓа во групата антагонисти на калциум, додека валсартанот спаѓа во групата антагонисти на ангиотензин II. Комбинацијата на овие лекови има дополнителен антихипертензивен ефект со што се намалува крвниот притисок во поголема мера отколку секоја од индивидуалните компоненти самостојно.

Амлодипин/валсартан

Комбинацијата на амлодипин и валсартан резултира во дополнително намалување на крвниот притисок поврзано со дозата во рамките на опсегот на терапевтски дози. Антихипертензивниот ефект на единечна доза од комбинацијата се одржуваше 24 часа.

Со плацебо контролирани испитувања

Повеќе од 1.400 хипертензивни пациенти примале фиксна комбинација на амлодипин/валсартан еднаш дневно во две со плацебо контролирани клинички студии. Возрасни лица со блага до умерена некомплицирана есенцијална хипертензија (средна вредност на дијастолен крвен притисок во седечка положба ≥ 95 и < 110 mmHg) биле исклучени од испитувањето. Пациентите со висок кардиоваскуларен ризик - затајување на срцето, тип I и слабо контролиран дијабетес тип II, како и со миокарден инфаркт или мозочен удар во рок од една година во анамнеза - беа исклучени од студијата.

Активно контролирани испитувања кај пациенти кои не реагирале на монотерапија

Мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, активна контролирана студија во паралелни групи кај болни кои не биле соодветно контролирани со валсартан 160 mg, покажа нормализирање на крвниот притисок (долна вредност на дијастолен крвен притисок во седечка положба < 90 mmHg на крајот на студијата) кај 75% од пациентите третирани со амлодипин/валсартан 10 mg/160 mg и 62% од пациентите третирани со амлодипин /валсартан 5 mg/160 mg, во споредба со 53% од пациентите кои останале на валсартан 160 mg. Додавањето на амлодипин 10 mg и 5 mg резултираше со дополнително намалување на систолниот/дијастолниот крвен притисок на 6,1/1,8 mmHg и 3,9/2,9 mmHg, соодветно, во споредба со пациентите кои останале само на валсартан 160 mg.



Мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, активна контролирана студија во паралелни групи кај болни кои не биле соодветно контролирани со амлодипин 10 mg, покажа нормализирање на крвниот притисок (долна вредност на дијастолен крвен притисок во седечка положба <90 mmHg на крајот на студијата) кај 78% од пациентите третирани со амлодипин /валсартан 10 mg/160 mg, во споредба со 67% од пациентите кои останале на амлодипин 10 mg. Додавањето на валсартан 160 mg резултираше со дополнително намалување на систолниот/дијастолниот крвен притисок за 2,9/2,1 mmHg, во споредба со пациентите кои останале само на амлодипин 10 mg.

Фиксната комбинација на амлодипин/валсартан исто така беше испитувана во активно контролирано клиничко испитување кај 130 хипертензивни пациенти со среден дијастолен крвен притисок во седечка положба ≥ 110 mmHg и <120 mmHg. Во оваа студија (почетен крвен притисок 171/113 mmHg), лекувањето со фиксна комбинација на амлодипин/валсартан 5 mg/160 mg титриран до 10 mg/160 mg го намали крвниот притисок во седечка положба за 36/29 mmHg, во споредба со 32/28 mmHg за време на лекувањето со лизиноприл/хидрохлоротиазид 10 mg/12,5 mg титриран до 20 mg/12,5 mg.

Во две долгорочни студии за следење, ефектот на фиксната комбинација амлодипин/валсартан се одржуваше повеќе од една година.

Наглото прекинување на фиксната комбинација на амлодипин/валсартан не беше поврзано со нагло зголемување на крвниот притисок.

Возраста, полот, расата или индексот на телесна маса (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) не влијае на одговорот на фиксната комбинација на амлодипин / валсартан.

Фиксната комбинација на амлодипин/валсартан не е испитувана ниту во една популација на пациенти, освен кај хипертензивни пациенти. Валсартан е испитан кај пациенти по миокарден инфаркт и кај пациенти со затајување на срцето. Амлодипинот е испитуван кај болни со хронично стабилна ангина, вазоспастична ангина и ангиографски документирана болест на коронарните артерии.

Амлодипин

Амлодипинската компонента на Ваинас го инхибира трансмембранскиот влез на јоните на калциум во срцевиот мускул и мазниот мускул на крвните садови. Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипинот е заради директен релаксирачки ефект на мазните мускули на крвните садови, што предизвикува намалување на периферната васкуларна резистенција и на крвниот притисок. Експерименталните податоци укажуваат дека амлодипинот се врзува и за дихидропиридински и за не дихидропиридински сврзни места. Контрактилните процеси на срцевиот мускул и мазниот мускул на крвните садови зависат од движењето на вонклеточните јони на калциум во овие клетки низ специфичните јонски канали.

По примена на терапевтските дози на болни со хипертензија, амлодипинот доведува до вазодилатација, што резултира со намалување на крвниот притисок во лежечка и стоечка положба. Овие намалувања на крвниот притисок не се следени со значајни промени на срцевата фреквенција или нивото на катехоламин во плазмата при хронично дозирање.

Концентрациите во плазмата се во корелација со ефектот на амлодипинот кај постари болни.

Кај хипертензивните болни со нормална функција на бубрежите, терапевтските дози не амлодипин резултирале со намалување на бубрежната васкуларна резистенција и со зголемување на брзината на гломеруларната филтрација и со поефикасен проток на плазмата низ бубрегот, без промена на нивото во филтрација или протеинурија.



Како и кај други блокатори на калциумовите канали, хемодинамските мерења на функцијата на срцето во мирување и за време на оптоварување (или темпирано одење) кај болни со нормална функција на коморите лекувани со амлодипин покажале генерално мало зголемување на срцевниот индекс без значајно влијание на dP/dt или на крајниот дијастолен притисок на левата комора или волуменот на левата комора. При хемодинамски испитувања, амлодипинот не бил поврзан со негативен инотропен ефект кога се применувал во опфат на терапевтските дози кај здрави животни и луѓе, дури и кога кај луѓе се употребувал истовремено со бета-блокатори.

Амлодипинот не ја менува функцијата на синоатрискиот јазол или атриовентрикуларното спроведување кај здрави животни или луѓе. При клинички испитувања во кои амлодипинот се применувал во комбинација со бета-блокатори кај болни или со хипертензија или ангина пекторис, не се забележани штетни ефекти поврзани со електрокардиографски параметри.

Примена кај хипертензивни болни

Рандомизирано двојно слепо испитување на морбидитет и mortalitet под име Антихипертензивно и антилипидно лекување со цел на спречување на срцев удар (ALLHAT) спроведено е за да се споредат поновите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциумовите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) како прва линија на терапија со тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден во блага до умерена хипертензија.

Рандомизирано е вкупно 33 357 хипертензивни болни на возраст од 55 години или постари рандомизирано е во терапевтски групи и следено во просек 4,9 години. Болните имале најмалку еден дополнителен фактор на ризик за коронарна болест на срцето, вклучувајќи претходен инфаркт на миокардот или мозочен удар (>6 месеци пред вклучување во испитувањето) или други документирани атеросклеротични кардиоваскуларни болести (вкупно 51,5%), шеќерна болест тип 2 (36,1%), липопропротеин со висока густина - холестерол <35 mg/dl или 0,906 mmol/l (11,6%), хипертрофија на левиот вентрикул дијагностицирана со електрокардиограм или ехокардиографија (20,9%), активно статус на пушачи (21,9%).

Примарниот резултат беше композит од коронарна болест на срцето со смртен резултат или инфаркт на миокардот без смртен резултат. Немало значајни разлики во примарниот резултат помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хлорталидон: сооднос на ризикот (OR) 0,98 95% CI (0,90- 1,07) $p=0,65$. Меѓу секундарните резултати на инциденција на затајување на срцето (компонента на композитот во комбиниран кардиоваскуларен резултат) била значајно поголема во групата на амлодипин во споредба со групата која употребувала хлорталидон (10,2% наспроти 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Меѓутоа, кога станува збор за смртноста од сите причини, помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хлорталидон немало значајна разлика OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Валсартан

Валсартан е активен, потентен и специфичен антагонист на рецепторот на ангиотензин II при перорална примена.

Дејствува селективно врз подвидот на рецепторот AT₁, кој е одговорен за познатите ефекти на ангиотензинот II. Зголемените нивоа на ангиотензин II во плазмата, по блокада на AT₁ рецепторот со валсартан, можат да го стимулираат неблокираниот подтип AT₂ рецептор, што, се чини дека дејствува како противтежа на влијанието на AT₁ рецепторот. Валсартан не искажува парцијална агонистичка активност врз AT₁ рецепторот и има значајно поголем афинитет за AT₁ рецепторот (околу 20 000 пати) отколку за AT₂ рецепторот.

Валсартанот не го инхибира АСЕ, познат и како кининаза II, која го претвора ангиотензинот I во ангиотензин II, но разградува брадикининот. Бидејќи нема ефект врз АСЕ и не го зголемува



дејството на брадикининот ни супстанцата P, антагонистите на ангиотензинот II многу веројатно не можат да бидат поврзани со кашлица. Во клиничките испитувања во кои валсартанот се споредува со ACE инхибиторот, инциденција на сува кашлица била значително помала ($p < 0,05$) кај болни лекувани со валсартан, отколку кај оние лекувани со ACE инхибитор (2,6% наспроти 7,9%). Во клиничко испитување на болни со анамнеза на сува кашлица во текот на терапија со ACE инхибитор, кашлицата се јавила кај 19,5% испитаници кои примале валсартан и кај 19,0% испитаници кои примале тиазиден диуретик, во однос на 68,5% испитаници лекувани со ACE инхибитор ($p < 0,05$). Валсартанот не се врзува ниту ги блокира другите хормонски рецептори или јонските канали, за кои се знае дека се важни во кардиоваскуларната регулација.

Употребата на валсартан кај болни со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок, без влијание врз брзината на пулсот.

Кај повеќето болни почетокот на антихипертензивната активност почнува во рамките на 2 часа по употреба на еднократни перорални дози, а максимално намалување на крвниот притисок се постигнува во рамките на 4-6 часа. Антихипертензивниот ефект трае 24 часа по примената. Во текот на повторната примена, максималното намалување на крвниот притисок, со која било доза генерално се постигнува во рамките на 2-4 седмици во времето на долготрајна терапија. Ненадејно прекинување на лекувањето со валсартан не беше поврзано со појава на повратна хипертензија или други клинички штетни настани.

Друго: двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (анг. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (анг. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитувале примената на комбинација на ACE инхибитори со ARB.

ONTARGET било испитување спроведено кај болни со кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест во анамнезата, или со шеќерна болест тип 2 со докази за оштетувања на целните органи. VA NEPHRON-D било испитување кај болни со шеќерна болест тип 2 и дијабетска нефропатија.

Тие испитувања не покажале никаков значаен поволен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните резултати и смртноста, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалиемија, акутни повреди на бубрезите и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, тие резултати се релевантни и за други ACE инхибитори и ARB.

ACE инхибиторите и ARB затоа не смеат истовремено да се применуваат кај болни со дијабетска нефропатија (видете го делот 4.4).

ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) било испитување осмислено за тестирање на користа од додавање на алискирен кон стандардната терапија со ACE инхибитор или ARB кај болни со шеќерна болест тип 2 и со хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било предвремено прекинато заради зголемен ризик од штетни резултати. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле нумерички позачестени во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо, а штетни настани и сериозни штетни настани од значајно (хиперкалиемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку кај онаа која примала плацебо.

5.2. Фармакокинетски својства



Линеарност

Амлодипинот и валсартанот покажуваат линеарна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан

По перорална примена на Ваинас, максималните концентрации на валсартан во плазмата се постигнуваат во рамките на 3 односно 6-8 часа. Брзината и степенот на апсорпција на Ваинас се еднакви на биорасположивоста на валсартан и амлодипин кога се применуваат како поединечни таблети.

Амлодипин

Апсорпција: По перорална примена на терапевтски дози само на амлодипин, максимални концентрации на амлодипин во плазмата се постигнуваат за 6-12 часа. Апсолутна биорасположивост е пресметана помеѓу 64 % и 80%.

Внесувањето на храна не влијае врз биорасположивоста на амлодипинот.

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

Биотрансформација: Амлодипинот во голема мерка (приближно 90%) се метаболизира во црниот дроб до инактивни метаболити.

Елиминација: Елиминацијата на амлодипин од плазмата е бифазна, со полувремето на живот на елиминација од приближно 30 до 50 часа. Состојба на динамичка рамнотежа на нивоата во плазмата се постигнува по континуирана употреба во текот на 7-8 дена. Преку урината се излачуваат 10% од оригиналниот амлодипин и 60% метаболити на амлодипин.

Валсартан

Апсорпција: По перорална примена само на валсартан максимални концентрации на валсартан во плазмата се постигнуваат во рамките на 2-4 часа. Средната вредност на апсолутната биорасположивост е 23%. Храната ја намалува изложеноста (мерено со помош на AUC) на валсартан за околу 40% и максималната концентрација во плазмата (C_{max}) за околу 50%, иако концентрациите на валсартан во плазмата околу 8 h по дозирањето се слични во групата која земала храна и групата која била на гладно. Меѓутоа, наведеното намалување на AUC не е проследено со клинички значајно намалување на терапевтскиот ефект, па затоа валсартан може да се дава со храна или без неа.

Дистрибуција: Волуменот на дистрибуција на валсартан во состојба на динамичка рамнотежа по интравенска примена изнесува околу 17 литри, што упатува на тоа дека валсартанот не се дистрибуира во голема мерка во ткивата.

Валсартанот во голема мерка се врзува на серумските протеини (94-97%), главно за серумскиот албумин.

Биотрансформација: Валсартанот не се трансформира во голема мерка, бидејќи само 20% од дозата може да се најде во форма на метаболити. Во плазмата е идентифициран хидроксиметаболит во ниска концентрација (помалку од 10% AUC на валсартан). Тој метаболит не е фармаколошки активен.



Елиминација: Валсартанот покажува мултиекспоненцијална кинетика на распаѓање ($t_{1/2\alpha} < 1$ h и $t_{1/2\beta}$ околу 9 h). Валсартанот првенствено се елиминира преку столицата (околу 83% од дозата) и преку урината (околу 13% од дозата), главно како непроменет лек. По интравенска примена, клиренсот на валсартан од плазмата е околу 2 l/h, додека неговиот бубрежен клиренс е 0,62 l/h (околу 30% од вкупниот клиренс). Полувремето на живот на валсартанот е 6 часа.

Посебни популации

Педијатриска популација (под 18 години старост)

Не се достапни фармакокинетички податоци за педијатриската популација.

Постари лица (од 65 години или повеќе)

Времето до постигнување на максималните концентрации на амлодипин во плазмата кај постари и помлади болни е слично.

Кај постари болни постои склоност за намалување на клиренсот на амлодипин, што предизвикува зголемување на површината под кривата (AUC) и продолжување на полувремето на елиминација. Средната системска вредност на AUC на валсартанот е поголема за 70% кај постари лица отколку кај помлади лица, и затоа неопходна е претпазливост при зголемување на дозата.

Оштетување на бубрезите

Оштетувањето на бубрезите не влијае во значајна мерка на фармакокинетиката на амлодипинот. Како што се очекува за лек чиј бубрежен клиренс изнесува само 30% од вкупниот клиренс од плазмата, не е забележана корелација помеѓу функцијата на бубрезите и системската изложеност на валсартан.

Оштетување на црниот дроб

Достапни се многу ограничени клинички податоци за примена на амлодипин кај болни со оштетување на црниот дроб. Болните со оштетување на црниот дроб имаат намален клиренс на амлодипин со последично зголемување на AUC приближно за 40–60%. Кај болни со благо до умерена хронична болест на црниот дроб, изложеноста (мерено со AUC вредностите) на валсартан во просек е два пати поголема од онаа кај здрави доброволци (соодветно споредено со оглед на возраста, полот и телесната тежина). Кај болни со болести на црниот дроб неопходна е претпазливост (видете го делот 4.2.).

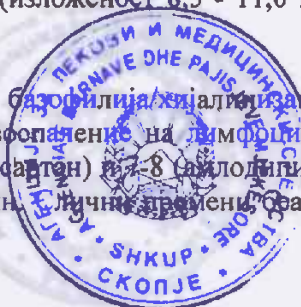
5.3. Претклинички податоци за сигурноста

Амлодипин/валсартан

Несакани дејства забележани во студии врз животни, со можно клиничко значење, биле следниве:

Хистопатолошки знаци на воспаление на жлездениот епител во желудникот беа забележани кај машки стаорци при изложеност приближно 1,9 (валсартан) и 2,6 (амлодипин) пати повеќе од клиничката доза од 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. При поголемо изложување, се појавиле улцерации и ерозии на гастрична мукоза и кај женки и кај машки. Слични промени беа забележани и во групата која била само на валсартан (изложеност 8,5 - 11,0 пати поголема од изложеноста на клиничката доза од 160 mg валсартан).

Забележана е и зголемена инциденца и сериозност на базофилија/хиперлеукоцитоза на бубрежна тубула, дилатација и одлив, како и интерстицијално воспаление на лимфочитите и медијална хипертрофија на артериолата при изложеност 8–13 (валсартан) и 7–8 (амлодипин) пати поголема од 160 mg изложеност на валсартан и 10 mg амлодипин. Лични промени беа забележани и во



групата која била само на валсартан (изложеност 8,5 - 11,0 пати поголема од изложеноста на клиничка доза од 160 mg валсартан).

Во студијата за ембриофеталниот развој кај стаорци, забележани се зголемени инцидентии на дилатација на уретрата, малформација на градната коска и неосифицирани фаланги на предните шепи при изложеност приближно 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) пати повеќе од клиничката доза од 160 mg валсартан и 10 mg амлодипин. Дилатирани уретери беа забележани и во групата која била само на валсартан (изложеност 12 пати поголема од изложеноста на клиничката доза на валсартан од 160 mg). Во оваа студија се пронајдени само скромни знаци на токсичност на мајката (умерено намалување на телесната тежина). Нивоа без забележани ефекти врз развојни нарушувања беа забележани на 3- (валсартан) и 4- (амлодипин) пати поголема изложеност од клиничката (врз основа на AUC).

Нема докази за мутагеност, кластогеност или канцерогеност на одделните компоненти.

Амлодипин

- Репродуктивна токсикологија

Испитувања на репродукцијата кај стаорци и глвци покажале одложување на раѓањето, продолжено траење на породувањето и намалено преживување на потомството при дозите кои се приближно 50 пати поголеми од максималните препорачани дози кај луѓето изразени во mg/kg.

- Нарушување на плодноста

Немало ефекти врз плодноста на стаорци кои примале амлодипин (мажјаци 64 дена и женки 14 дена пред парење) во дозите до најмногу 10 mg/kg/ден (8 пати* поголемо од максималната препорачана хумана доза од 10 mg врз изразени во mg/m²). Во друго испитување со стаорци во кое мажите 30 дена примале амлодипин безилат во доза споредлива со дозата за луѓе изразена во mg/kg, најдени се, намален фоликулостимулирачки хормон и тестостерон во плазмата, како и намалена густина на спермата и намален бројот на зрели сперматиди и Сертолиевы клетки.

- Карциногенеза, мутагенеза

Стаорци и глвци кои две години примале амлодипин со храна во концентрации кои според пресметката обезбедувале нивоа на дневно дозирање од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не покажале никаков доказ за карциногеност. Најголемата доза (за глвци, слично и за стаорци два пати* поголема од највисоката препорачана клиничка доза од 10 mg изразена во mg/m²) била блиску до највисоката поднослива доза за глвци, но не и за стаорци.

Испитувањата за мутагеност не откриле никакви ефекти поврзани со лекот, или на ниво на ген или на хромозом.

* врз основа на телесната тежина на болниот од 50 kg

Валсартан

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, токсичноста на повторени дози, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал, репродуктивната и развојна токсичност.

Кај стаорците дозите кои се јавува токсичност кај мајката (600 mg/kg/ден) во последните денови на гестација доведоа до помало преживување, помал принос на тежина и одложен развој (одделување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај младите (видете го делот 4.6). Такви дози кај стаорци (600 mg/kg/ден) приближно се 18 пати поголеми од највисоката препорачана доза за луѓе изразени во mg/m² (во пресметките користена е



претпоставка дека перорална доза е од 320 mg/ден и дека телесната тежина на болниот е од 60 kg).

При претклинички испитувања за безбедност, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна маса) кај стаорци предизвикале намалување на параметрите на црвените крвни зрнца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и докажале промена во хемодинамиката на бубрезите (малку зголемен азот од урината во крвта и бубрежна тубуларна хиперплазија и базофилија кај мажјаци). Такви дози кај стаорци (200 и 600 mg/kg/ден) приближно се 6 и 18 пати поголеми од највисоката препорачана доза за луѓе изразени во mg/m² (во пресметките користена е претпоставка дека перорална доза е од 320 mg/ден и дека телесната тежина на болниот е од 60 kg).

Кај мармосетите, во споредливи дози, промените беа слични, иако потешки, особено кај бубрезите, каде промените се развиле во нефропатија вклучувајќи зголемен азот од урината во крвта и креатинин.

Хипертрофија на јукстагломеруларните клетки исто така е видена кај двата вида. За сите промени се сметало дека ги предизвикало фармаколошкото дејство на валсартанот кој создава продолжена хипотензија, особено кај мармосетот. При терапевтски дози на валсартан кај луѓе изгледа дека хипертрофијата на јукстагломеруларните бубрежни клетки нема никакво значење.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

целулоза, микрокристална
кросповидон
силициум-диоксид, колоиден, безводен
магнезиум стеарат

Обвивка

хипромелоза
полиетилен гликол
титаниум диоксид (E171)
железо оксид, жолт (E172)
железо оксид, црвен (E172) за Ваинас 10 mg/160 mg филм-обложба
тальк

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

36 месеци.

6.4. Посебни мерки при чување на лекот

Лекот не бара посебни услови за чување.



6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

oPA/Al/PVC//Al блистер
30 филм-обложени таблети (блистер 3 x 10)/кутија.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Vainas/Ваинас 5 mg/80 mg филм-обложени таблети: 11-4535/1
Vainas/Ваинас 5 mg/160 mg филм-обложени таблети: 11-4537/1
Vainas/Ваинас 10 mg/160 mg филм-обложени таблети: 11-4536/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Vainas/Ваинас 5 mg/80 mg филм-обложени таблети: 29.04.2022
Vainas/Ваинас 5 mg/160 mg филм-обложени таблети: 29.04.2022
Vainas/Ваинас 10 mg/160 mg филм-обложени таблети: 29.04.2022

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2025 година

