

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ВАИНАС НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филм-обложена таблета
ВАИНАС НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филм-обложена таблета
ВАИНАС НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филм-обложена таблета
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ВАИНАС НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg амлодипин (во форма на амлодипинбесилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

ВАИНАС НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg амлодипин (во форма на амлодипинбесилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

ВАИНАС НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филм-обложени таблети

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg амлодипин (во форма на амлодипинбесилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

ВАИНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети

Бели, овални, биконвексни филм-обложени таблети со ознака "T23" на едната страна и без ознака на другата, со приближна големина од 15,1mm x 7,1 mm.

ВАИНАС НСТ 10 mg/ 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети

Бledo жолти, овални, биконвексни филм-обложени таблети со ознака "C96" на едната страна и без ознака на другата, со приближна големина од 15,6 mm x 6,6 mm.

ВАИНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/25 mg филм-обложени таблети

Жолти, овални, биконвексни филм-обложени таблети со ознака "T25" на едната страна и без ознака на другата, со приближна големина од 15,1mm x 7,1 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекување на есенцијалната хипертензија како заменска терапија кај возрасни болни чиј крвен притисок е соодветно контролиран со комбинација на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (НСТ), земени во форма на три еднокомпонентни формулации или во форма на двокомпонентни и еднокомпонентни формулации.



4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Препорачаната доза на ВАИНАС НСТ е една таблета на ден која е најдобро да се зема наутро.

Пред премин на ВАИНАС НСТ болните треба да бидат контролирани на стабилни дози на монокомпонентите кои се земаат во исто време. Дозата на ВАИНАС НСТ треба да е врз основа на дозите на одделните компоненти на комбинацијата за време на преминот.

Најголемата препорачана доза на ВАИНАС НСТ е 10 mg/320 mg/25 mg.

Посебни популации

Оштетување на бубрезите

Заради хидрохлоротиазидната компонента, примената на лекот ВАИНАС НСТ е контраиндицирана кај болни со анурија (видете го поглавјето 4.3.) и кај болни со тешко оштетување на бубрезите (брзина на гломеруларна филтрација (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете ги поглавјата 4.3., 4.4. и 5.2.).

Не е потребно приспособување на почетната доза кај болните со благо до умерено оштетување на бубрезите (видете ги поглавјата 4.4. и 5.2.).

Оштетување на црниот дроб

Заради компонентата валсартан, ВАИНАС НСТ е контраиндициран кај болни со тешко оштетување на црниот дроб (видете го поглавјето 4.3). Кај болните со благо до умерено оштетување на црниот дроб, без холестаза, најголема препорачана доза на валсартан е 80 mg односно ВАИНАС НСТ затоа не е соодветен за оваа група на болни (видете ги поглавјата 4.3., 4.4. и 5.2.). Препорачаната доза на амлодипин не е утврдена кај болни со благо до умерено оштетување на црниот дроб. При премин на хипертензивни болни кои ги исполнуваат условите за лекување (видете го поглавјето 4.1.) со оштетување на црниот дроб на ВАИНАС НСТ, треба да се користи најмала достапна доза на амлодипин како компонента.

Затајување на срцето и болест на коронарните артерии

Кај болни со затајување на срцето и болест на коронарните артерии постои ограничено искуство со примена на ВАИНАС НСТ, особено при најголема доза. Се препорачува претпазливост кај болни со затајување на срцето и болест на коронарните артерии, особено при најголема доза на ВАИНАС НСТ, 10 mg/320 mg/25 mg.

Возрасни лица (на возраст од 65 и повеќе години)

Заради ограничениот број на достапни податоци кај оваа популација на болни, кај постари болни се препорачува претпазливост, вклучувајќи и почесто следење на крвниот притисок, особено со најголемата доза на ВАИНАС НСТ, 10 mg/320 mg/25 mg. При премин на возрасни хипертензивни болни кои ги исполнуваат условите за лекување (видете го поглавјето 4.1.) на ВАИНАС НСТ, треба да се користи најмала достапна доза на амлодипин како компонента.

Педијатриска популација

Нема релевантна примена на ВАИНАС НСТ кај педијатриската популација (болни помлади од 18 години) за индикација на есенцијална хипертензија.

Начин на употреба

За перорална употреба.

ВАИНАС НСТ може да се употребува со храна или без неа.



Таблетите треба да се голтнат цели со малку вода, во исто време на денот, по можност наутро.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- преосетливост кон активните материи, кон други деривати на сулфонамид, деривати на дихидропиридин или кон некој од ексципиентите наведени во поглавјето 6.1.
- второ и трето тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.4 и 4.6)
- оштетување на црниот дроб, билијарна цироза или холестаза
- тешко оштетување на бубрезите ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анурија и болни на дијализа
- истовремената примена на ВАИНАС НСТ со лекови кои содржат алискирен контраиндицирана е кај болни со дијабетес или со оштетување на бубрезите ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).
- рефракторна хипокалиемија, хипонатриемија, хиперкалциемија и симптоматска хиперурикемија
- тешка хипотензија
- шок (вклучувајќи кардиоген шок)
- опструкција на делот за истиснување на левата комора (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 делотворност на амлодипин во хипертензивна криза не се утврдени.

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

Во контролирана студија спроведена кај болни со умерена до тешка некомплицирана хипертензија, е забележана хипотензија, вклучително и ортостатска хипотензија, кај 1,7% од болни лекувани со најголема доза на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дози (10 mg/320 mg/25 mg) во споредба со 1,8% до болни лекувани со валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% од болни лекувани со амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% од болни лекувани со хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg).

Кај болни со намалена доза на натриум и/или намалување на волуменот на течноста, како кај оние кои примаат високи дози на диуретици, по почетокот на лекувањето со ВАИНАС НСТ можна е појава на симптоматска хипотензија. ВАИНАС НСТ треба да се употребува дури по коригирање на намаленото ниво на натриум и/или волуменот на течност.

Ако со ВАИНАС НСТ се појави изразена 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.

Промена на електролитите во серумот

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Во контролираната студија на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на доза, негативните ефекти од 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид врз калциум во серумот биле приближно избалансирани кај многу болни. Кај други болни, еден од овие два ефекти може да биде доминантен. Заради откривање на можна нерамнотежа на електролитите потребно е да се



спроведе периодично одредување на електролитите во серумот во соодветни временски интервали.

Заради откривање на можна нерамнотежа на електролитите потребно е да се спроведе периодично одредување на електролитите особено калиумот во серумот во соодветни временски интервали, особено кај болни кај кои постојат и други фактори на ризик, како нарушување на бубрежна функција, лекување со други лекови или нерамнотежа на електролитите во анамнезата.

Валсартан

Не се препорачува истовремена примена со надоместоци на калиум, диуретици кои го штедат калиумот, замени за сол кои содржат калиум или со други лекови кои можат да го зголемат нивото на калиум (хепарин, итн.). По потреба може да се спроведе следење на калиумот.

Хидрохлоротиазид

Лекувањето со ВАИНАС НСТ може да започне дури по коригирање на хипокалиемијата и евентуални придружни хипомагнезиумии. Тиазидните диуретици можат да предизвикаат нов почеток на хипокалиемија или да ја влошат веќе постоечката хипокалиемија. Тиазидните диуретици треба со претпазливост да се применуваат кај болни со состојби кои вклучуваат зголемена загуба на калиум, на пример нефропатија со загуба на сол и преренално (кардиогено) оштетување на функцијата на бубрезите. Ако хипокалиемијата се развие за време на терапијата со хидрохлоротиазид, потребно е да се прекине употребата на ВАИНАС НСТ додека не се постигне стабилна корекција на рамнотежата на калиум.

Тиазидните диуретици можат да предизвикаат нов почеток на хипонатриемија и хипохлоремиска алкалоза или да ја влошат веќе постоечката хипонатриемија. Забележена е хипонатриемија, следена со невролошки симптоми (мачнина, прогресивна дезориентација, апатија). Лекувањето со хидрохлоротиазид може да започне дури по корекција на постојната хипонатриемија. Во случај на развој на тешка или брза форма на хипонатриемија за време на терапијата со ВАИНАС НСТ, лекувањето треба да се прекине до нормализација на натриемијата.

Сите болни кои примаат тиазидни диуретици треба периодично да се следат заради можна нерамнотежа на електролитите, особено на калиумот, натриумот и магнезиумот.

Оштетување на бубрезите

Тиазидните диуретици може да предизвикаат азотемија кај болни со хронична болест на бубрезите. Кога ВАИНАС НСТ се употребува кај болни со оштетување на бубрезите се препорачува периодично следење на серумските електролити (вклучувајќи калиум), нивото на креатинин и уричната киселина во серумот. ВАИНАС НСТ е контраиндициран кај болни со тешко оштетување на бубрезите, анурија или кај болни на дијализа (видете го поглавјето 4.3).

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 НСТ.

Стеноза на бубрежната артерија

ВАИНАС НСТ 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 НСТ 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. Кај болните со благо до умерено оштетување на црниот дроб, без холестаза, најголема препорачана доза на валсартан е 80 mg, затоа ВАИНАС НСТ не е соодветен за оваа група на болни (видете ги поглавјата 4.2., 4.3. и 5.2.).

Ангиоедем

Кај болни лекувани со валсартан пријавена е појава на ангиоедем, вклучувајќи и отекување на ларинксот и глотисот, кој предизвикува опструкција на респираторните патишта и/или отекување на лицето, усните, фаринксот и/или јазикот. Некои од овие болни имале ангиоедем и порано, со други лекови, вклучувајќи АСЕ инхибитори.

Болни кај кои се развива ангиоедем треба веднаш да ја прекинат примената на лекот ВАИНАС НСТ и повеќе не смее повторно да го употребуваат.

Затајување на срцето и болест на коронарните артерии/по инфаркт на миокардот

Промени на функцијата на бубрезите може да се очекува кај подложни поединци како последица на инхибиција на ренин-ангиотензин-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 АСЕ 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 е 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.

Се советува претпазливост кај болни со затајување на срцето и болест на коронарните артерии, особено при најголема доза на ВАИНАС НСТ, 10 mg/320 mg/25 mg, бидејќи достапните податоци кај оваа популација на болни се ограничени.

Стеноза на аортниот и на митралниот залисток

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

Бременост

Примена на антагонисти на ангиотензин II рецепторот (AIIA – англ. *angiotensin II receptor antagonists*) не смее да се започне во текот на бременоста. Доколку продолжувањето на терапијата со AIIA не е неопходна, болните кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни лекувања кои има утврден безбедносен профил за примена во бременост. Кога бременоста ќе се утврди, лекувањето со AIIA треба веднаш да се прекине и ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија (видете ги поглавјата 4.3. и 4.6.).

Примарен хипералдостеронизам



Болните со примарен хипералдостеронизам не би требало да се лекуваат со антагонисти на ангиотензин II валсартан бидејќи нивниот ренин-ангиотензин систем не е активиран. Затоа кај оваа популација ВАИНАС НСТ не се препорачува.

Системски еритемски лупус

Пријавено е дека тиазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, го влошуваат или активираат системскиот еритемски лупус.

Други метаболни нарушувања

Тиазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, може да ја променат толеранцијата на гликоза и да го зголемат нивото на холестерол, триглицеридите и уринарната киселина во серумот. Кај болни со дијабетес може да биде потребно приспособување на дозата на инсулин или на пероралните хипогликемиски лекови.

Заради хидрохлоротиазидната компонента ВАИНАС НСТ е контраиндициран кај симптоматската хиперурикемија. Хидрохлоротиазидот може да го зголеми нивото на уринарна киселина во серумот заради намален клиренс на уринарната киселина и може да предизвика или да ја влоши хиперурикемијата, како и да предизвика појава на гихт кај чувствителни болни.

Тиазидите го намалуваат излучувањето на калциум преку урината и можат да предизвикаат повремено и благо зголемување на калциумот во серумот во отсутност на познати нарушувања на метаболизмот на калциумот. ВАИНАС НСТ е контраиндициран кај болни со хиперкалциемија и може да се употребува по евентуална корекција, на веќе постојна хиперкалциемија. Ако хиперкалциемијата се развие за време на лекување со ВАИНАС НСТ, лекувањето треба да се прекине. За време на лекување со тиазиди треба периодично да се следи нивото на калциум во серумот. Значајна хиперкалциемија може да биде доказ за скриен хиперпаратироидизам. Примената на тиазиди треба да се прекине пред изведување на тест на паратиреоидната функција.

Фотосензитивност

Случаи на фотосензитивни реакции се пријавени со тиазидни диуретици (видете го поглавјето 4.8.). Ако се развие фотосензитивна реакција за време на лекување со ВАИНАС НСТ, се препорачува да се прекине со лекувањето.

Ако повторната примена на диуретици се смета за неопходна, се препорачува заштита на изложените подрачја од сонце или од вештачко УВА зрачење.

Васкуларна ефузија, акутна миопија и секундарен глауком на затворен агол

Сулфонамид хидрохлоротиазид се поврзува со идиосинкразијската реакција која резултира со васкуларна ефузија со губење на визуелното поле, со минлива миопија и акутен глауком на затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно појавување на загуба на острината на видот или болка во окото и типично се јавува во рамките на неколку часа до една седмица по почетокот на лекувањето. Нелекуван акутен глауком на затворен агол може да доведе до трајно губење на видот.

Примарно лекување е да се прекине со употреба на хидрохлоротиазид што е можно поскоро. Ако очниот притисок остане неконтролиран, би можело да биде потребно неопходно лекарско или хируршко лекување. Факторите на ризик за развој на акутен глауком на затворен агол можат да вклучат и алергија на сулфонамид или на пеницилин во анамнезата.

Општо

Неопходна е преосетливост кај болни кои веќе биле преосетливи на други антагонисти на ангиотензин II рецепторите.

Реакции на преосетливост на хидрохлоротиазид се веројатни кај болни со алергија или астма.

Возрасни лица (на возраст од 65 и повеќе години)



Заради ограничениот број на достапни податоци кај оваа популација на болни, кај постари болни се препорачува претпазливост, вклучувајќи и почесто следење на крвниот притисок, особено при најголемата доза на ВАИНАС НСТ, 10 mg/320 mg/25 mg.

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

Постојат докази дека истовремената примена на ACE инхибитори, ARB или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите).

Двојната блокада на RAAS со комбинирани примена на ACE инхибитори, ARB или алискирен затоа не се препорачува (видете ги поттаблата 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.

Немеланомски рак на кожа

Зголеме ризик од немеланомски рак на кожа *non-melanoma skin cancer*, NMSC [карцином на базалните клетки (англ. *basal cell carcinoma*, BCC) и карцином на сквамозните клетки (англ. *squamous cell carcinoma*, SCC)] при зголеме на кумулативна изложеност на хидрохлоротиазид забележан е во двете епидемиолошки студии врз основа на данските Национален регистар за рак. Фотосензибилизирачките ефекти на хидрохлоротиазидот би можеле да претставуваат можен механизам за NMSC.

Болните кои употребуваат хидрохлоротиазид потребно е да се информираат за ризикот од NMSC и да се советуваат редовно да ја проверуваат својата кожа за да се забележи секоја нова лезија и итно да ја пријават секоја сомнителна лезија на кожата. Болните треба да се советуваат за можните превентивни мерки како што е ограничениот изложеност на сончева светлина и UV зраци, во случај на изложениост, соодветна заштита, заради минимизирање на ризик од рак на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба итно да се претгледаат, потенцијално вклучувајќи хистолошки прегледи на примерокот добиен од биопсијата. Исто така, кај болни кои претходно имале NMSC може да биде потребно да се разгледа оправдааноста на употребата на хидрохлоротиазид (видете го исто така поттаблото 4.8.).

Акутна респираторна токсичност

По земањето на хидрохлоротиазид многу ретко се забележани тешки случаи на акутна респираторна токсичност, вклучувајќи и синдромот на акутен респираторен дистрес (ARDS).

Белодобниот едем обично се развива во рок од неколку минути до неколку часа после внесот на хидрохлоротиазидот. На почетокот симптомите вклучуваат диспнеа, температура, влошување на пулмоналната функција и хипотензија. Ако постои сомневање за ARDS, потребно е да се прекине употребата на лекот ВАИНАС НСТ и да се започне соодветно лекување. Хидрохлоротиазидот не смее да се дава на пациенти кои претходно имале ARDS по земањето на хидрохлоротиазид.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Не се спроведени формални испитувања за интеракција на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозата со други лекови. Затоа во овој дел наведени се само оние информации за интеракција кои се познати за одредени активни материи.

Но важно е да се земе во предвид дека ВАИНАС НСТ може да го зголеми хипотензивниот ефект

врз другите антихипертензивни лекови.



Исторремена употреба не е препорачана

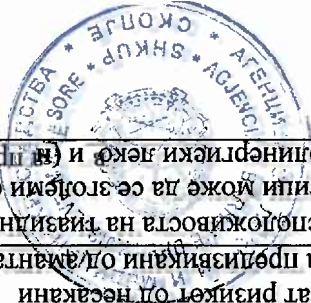
Амлодипин/валсартан/хипохлоротиазид во фиксна комбинација на дозата (одделна компонента на лекот)	Познати интеракции со следните лекови	Ефект на интеракции со други лекови
Валсартан и НСТ	Литиум	Пријавени се реверзибилни зголемувања на концентрација на литиум во серумот и токсичност за време на истовремена употреба на литиум со ACE инхибиторите, ангиотензин II ренеторите, вклучувајќи валсартан или тиазиди. Бидејќи губрежниот клиренс на литиум е намален со тиазиди, ризикот од токсичност на литиумот веројатно може да се зголеми со лекот Валиас НСТ. Затоа, за време на истовремена употреба се препорачува внимателно следење на концентрациите на литиум во серумот.
Валсартан	Дигретици кои го штетат калциумот, надоместоци на калциум, замени за сол кои содржат калциум и други материи кои можат да го зголемат нивото на калциум	Ако во комбинација со валсартан се смета за неопходно да се употреби лек кој влијае врз нивото на калциумот, се советува на калциум во плазмата.
Амлодипин	Грејпфрут или со сок	Не се препорачува употреба на амлодипин со грејпфрут или со сок од грејпфрут бидејќи кај некои болни би можело да дојде до зголемување на биодраспозивноста, што резултира со зголемен ефект врз намалување на крвниот притисок

Претпазливост е потребна кај истовремена примена



Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиа зид во фиксна комбинација на дозата (одделна компонента на лекот)	Познати интеракции со следните лекови	Ефект на интеракции со други лекови
Амлодипин	<i>CYP3A4 inhibitori</i> (односно кетоназол, итраконазол, ритонавир)	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.
	<i>CYP3A4 индуктори</i> (антиконвулзивн и лекови (на пример карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i> [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, <i>Hypericum perforatum</i>).
	<i>Симвастатин</i>	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.
	<i>Дантролен (инфузија)</i>	Кај животните забележани се летална вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалиемија по употреба на верапамил и интравенски дантролен. Поради ризи од хиперкалиемија се

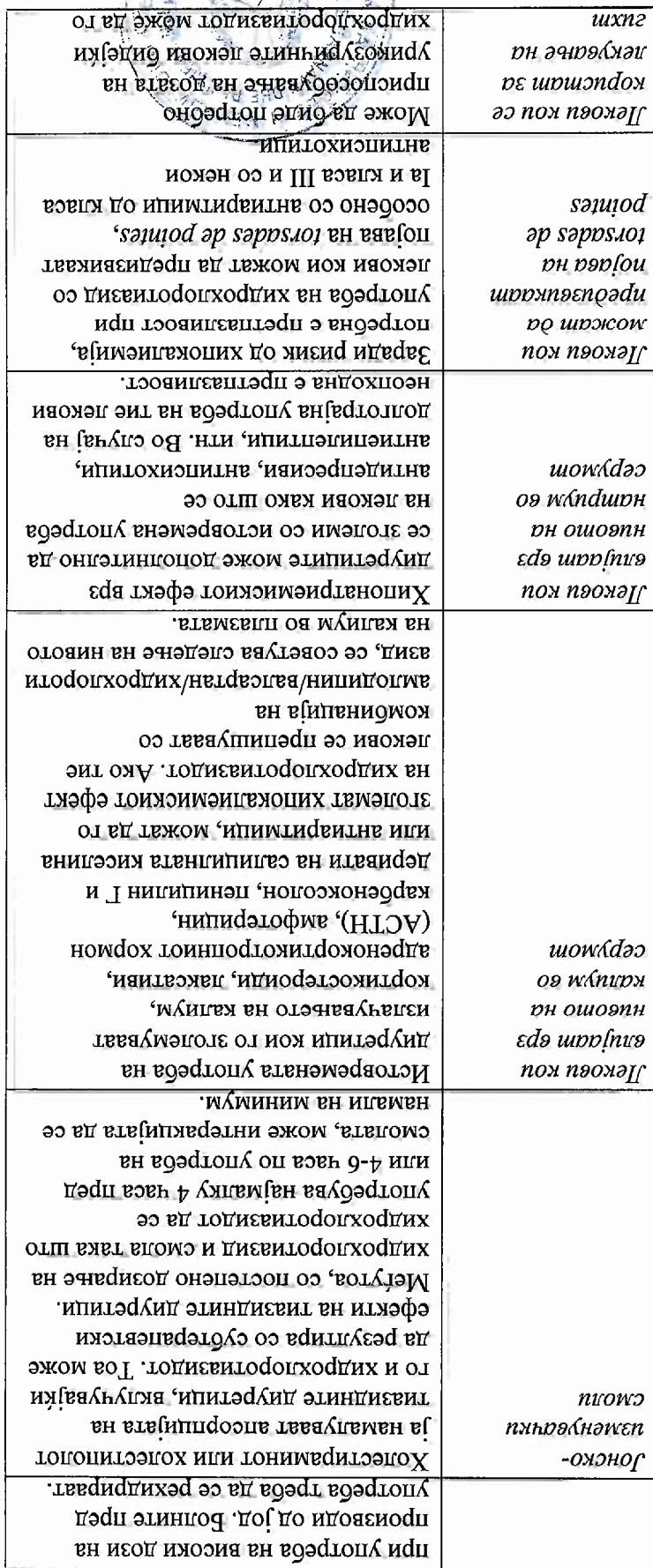




		препорачува да се избегнува истовремена употреба на блокаторите на калциевите канали како што е амлодипин кај болни склони кон малигна хипертензија и при неа на малигната хипертензија.
Валсартан и хидрохлоротиазид	Нестероидни противовоспалителни лекови (NSAID), еклузивајќи селективни инхибитори на циклооксигеназа -2 (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилин а киселина ($> 3 \text{ g/ден}$) и неселективни NSAID	При истовремената примена, NSAID може да го ослабаат аникипертензивниот ефект и ангиотензин II антагонистите и хидрохлоротиазидот. Освен тоа, истовремената примена на лекот ВАИНАС НСТ и NSAID може да доведат до влошување на бубрежната функција и зголемување на калциумот во серумот. Затоа се препорачува контрола на бубрежната функција на почетокот на лекувањето, како и соодветна хидратација на болниот.
Валсартан	Инхибитори на транспортерот за влез (рифампицин, циклоспорин) или ефулксном (петолавар) транспортер на црниот дроб MRP2.	Резултатите од <i>in vitro</i> испитувањата врз човеко ткиво на црниот дроб покажуваат дека валсартанот е сулфрат на транспортерот за влез на црниот дроб OATP1B1 и ефулксномот транспортер на црниот дроб MRP2. Истовремената примена на инхибиторот на транспортерот (рифампицин, циклоспорин) или ефулксномот транспортер (петолавар) може да ја зголеми системската изложеност на валсартан.
Хидрохлоротиазид	Алкохол, барбитурати или наркотични амантadini	Истовремената употреба на тиазидни диуретици со лекови кои истото така имаат ефект за намалување на крвниот притисок (на пр. со намалување на активност на симпатичкиот нервен систем или со директна вазодилатација) може да ја потенцира оптогнатската хипотензија. Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, можат да го зголемат ризикот од несакани дејства предизвикани од амтатидин. Биорасположливоста на тиазидните диуретици може да се зголеми со антихолинестерски лекови (на пр. други лекови кои



енујат ерз монтитетот на жегуџникот		атропин, бипериден) веројатно запади намалување на гастронтестинален мотилитет и брзината на празнење на желудникот. Наспроти тоа, се превидува дека прокинетиците лекови, како што се писаприди, можат ја намалат биорасположивоста на тиазидните диуретици.	Антидијабетски лекови (на пр. инсулин и орални антидијабетски лекови) – Метформин	Тиазидите може да ја променат толеранцијата на гликоза. Можеби ке биле потребно да се приспособи дозата на антидијабетските лекови. Метформинот треба претпазливо да се употребува заради ризикот од лактацидоза предизвикана од можното затајување на бубрежната функција поврзани со хидрохлоротиазид.	Исторремената примена на тиазидни диуретици, вклучувајќи и хидрохлоротиазид, со бета блокатори може да го зголеми ризикот од хипергликемија. Тиазидите диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, можат да го зголемаат хипергликемскиот ефект на диазоксид.	Циклоспорин	Исторременото лекување со циклоспорин може да го зголеми ризикот од хиперурикемија и од компикации на гихт.	Цитотоксични лекови	Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, можат да го намалат излачувањето на цитотоксичните лекови (на пр. циклофосфамид, метотрексат) преку бубрежите и да ги потенцираат нивните миелосупресивни ефекти. Хипокалинемија или хипоматнемија предизвикани од тиазиди може да се појават како несакани дејства кои го поддржуваат почетокот на срцеви аритмии предизвикани од диуретици.	Јодни контрастни средства	Во случај на дехидратација предизвикана до диуретик по стон зголемеи ризик од акутно затајување на бубрежите, особено
--	--	--	---	---	--	--------------------	--	-------------------------------	--	--	--





Логона блогода на RAAS со ARB, ACE инхибитори или диуретици

зголеми нивото на уринарната киселина во серумот. Може да биде потребно зголемување на дозата на пробеницид или сулфинипиразон. Истовремената употреба со тиазидни диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, може да ја зголеми инциденцијата на реакции на пресетливост на алопуринол.		(пробеницид, сулфинипиразон и алопуринол)	
Постојат изолирани извештаи за хемолитичка анемија при истовремената употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.		Метилдопа	
Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, го зголемуваат дејството на кураре деприватите.		Недемонстрација чки релаксаци на скелетните мускули (на пр. тубокурапин)	
Тиазидите го зголемуваат антихипертензивното дејство на другите антихипертензивни лекови (на пр. гванетидин, метилдопа, бета-блокатори, вазодилатори, блокатори на калциумовите канали, ACE инхибитори, ARB и директни инхибитори на ренин).		Други антихипертензив ни лекови	
Хидрохлоротиазидот може да го намали одговорот на пресорните амини како што е норадrenalин. Клиничкото значење на тој ефект не е безбедно и не е доволно за да се исклучи нивната употреба.		Пресорни амини (на пр. норадrenalин, адrenalин)	
Примената на тиазидни диуретици, вклучувајќи и хидрохлоротиазид, со витамин D или со соли на калциум може да го потенцира зголемувањето на калциумот во серумот. Истовремената употреба на диуретици од тиазиден вид може да доведе до хиперкалциемија кај болни предиспонирани за хиперкалциемија (на пр. хиперпаратироидизам, малигност или состојби со посредство на витамин D) зголемување на тубуларна реабсорпција на калциумот.		Витамин D и соли на калциум	

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 поглавјата 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

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 поглавјето 5.3). Употребата за време на бременоста се препорачува само ако нема побезбедна алтернатива и кога болеста носи поголем ризик за мајката и фетусот.

Валсартан

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

Епидемиолошкиот доказ за ризикот од тератогеност по изложеност на ACE-инхибитори во текот на првото тримесечје не овозможува заклучок; 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 (AIIIRA), слични ризици може да постојат и за оваа група на лекови. Доколку продолжувањето на терапијата со AIIIRA 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 AIIIRA треба веднаш да се прекини и, ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на терапијата со AIIIRA 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 поглавјето 5.3).

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

Доеенчињата чии мајки употребувале AIIIRA треба внимателно да се следат заради хипотензија (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Постои ограничено искуство со примената на хидрохлоротиазид во текот на бременоста, особено во текот на првото тримесечје. Испитувањата врз животните не се доволни.

Хидрохлоротиазидот ја поминува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство на хидрохлоротиазидот, неговата примена во текот на второто и третото тримесечје може да ја загрози фето-плацентарната перфузија и може да предизвика фатални и неонатални ефекти како што се жолтица, нарушување на рамнотежата на електролитите и тромбодитопенија.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид



Нема искуство при употреба на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозата кај бременни жени. Врз основа на постојните податоци за компонентите, употребата на ВАИНАС НСТ не се препорачува во текот на првото тримесечје, додека во текот на второто и третото тримесечје од бременоста е контраиндицирана (видете ги поглавјата 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. Не се достапни информации за употребата на валсартан и/или амлодипин во текот на доењето. Хидрохлоротиазидот се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Тиазиди применети во високи дози, кои предизвикуваат интензивна диуреза, можат да го инхибираат создавањето на мајчиното млеко. Употребата на ВАИНАС НСТ во текот на доењето не се препорачува. Ако ВАИНАС НСТ се употребува за време на доење, дозите треба да бидат што е можно најмали. За време на доење пожелно е алтернативно лекување со подобро утврден безбедносен профил, особено при доење на новороденче или недоносено бебе.

Плодност

Не постојат клинички испитувања за дејството на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозата 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 поглавјето 5.3).

4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Болни кои употребуваат ВАИНАС НСТ и управуваат со возила или работа 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 ВАИНАС НСТ патат од вртоглавица, главоболка, замор или мачнина, нивната способност на реагирање би можела да биде нарушена.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Подолу прикажаниот безбедносен профил на лекот ВАИНАС НСТ е врз основа на клиничките испитувања на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на доза и познатиот безбедносен профил на одделните компоненти на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Краток преглед на безбедносниот профил



Безбедноста на употребата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на доза е испитувана при највисока доза од 10 mg/320 mg/25 mg во едно контролирано краткотрајно (8 седмици) клиничко испитување со 2271 болни, од кои 582 примале валсартан во комбинација со амлодипин и хидрохлоротиазид. Несаканите дејства биле главно благи и од минлива природа и барале прекинување на терапијата само во ретки случаи. Најчести причини за прекинување на терапијата со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на доза при ова активно контролирано клиничко испитување биле со вртоглавица и хипотензија (0,7%).

Во 8-седмично контролирано клиничко испитување со тројно терапевтско лекување не се забележани значајни нови или неочекувани несакани дејства во споредба со познатите ефекти од монотерапија или двојна терапија.

Промените на вредноста на лабораториските параметри забележани со комбинација на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при фиксна комбинација на дозата за време на 8-седмично контролирано клиничко испитување биле помали и во согласност со фармаколошкиот механизам на дејство на одделните компоненти. Присутноста на валсартан во тројна комбинација го ослабнала хипокалиемискиот ефект на хидрохлоротиазидот.

Табеларен список на несакани дејства

Следните несакани дејства, наведени според MedDRA класификацијата на органски системи и зачестеноста, се однесуваат на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при фиксна комбинација на амлодипин, валсартан и НСТ одделно.

Многу често: $\geq 1/10$; често: $\geq 1/100$ и $< 1/10$; помалку често: $\geq 1/1000$ и $< 1/100$; ретко: $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$; многу ретко: $< 1/10\ 000$, непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Класификација на органскиот систем според MedDRA	Несакани дејства	Зачестеност			
		Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при фиксна комбинација на дозата	Амлодипин	Валсартан	Хидрохлоротиазид
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)	Немеланомски рак на кожата (карцином на базални клетки и карцином на сквамозните клетки)	--	--	--	Непознато
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Агранулоцитоза, затајување на коскената срж	--	--	--	Многу ретко
	Намалување на хемоглобинот и хематокритот	--	--	Непознато	--
	Хемолитичка анемија	--	--		Многу ретко
	Леукопенија	--	Многу ретко		Многу ретко
	Неутропенија	--	--	Непознато	



	Тромбоцитопенија, понекогаш со пурпура	--	Многу ретко	Непознато	Ретко
	Апластична анемија	--	--	--	Непознато
Нарушувања на имунолошкиот систем	Преосетливост	--	Многу ретко	Непознато	Многу ретко
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Анорексија	Помалку често	--	--	---
	Хиперкалциемија	Помалку често	--	--	Ретко
	Хипергликемија	--	Многу ретко	--	Ретко
	Хиперлипидемија	Помалку често	--	--	--
	Хиперурикемија	Помалку често	--	--	Често
	Хипохлоремиска алкалоза	--	--	--	Многу ретко
	Хипокалиемија	Често	--	--	Многу често
	Хипомагнезијемија	--	--	--	Често
	Хипонатриемија	Помалку често	--	--	Често
	Влошување на дијабетичката метаболчна состојба	--	--	--	Ретко
Психијатриски и нарушувања	Депресија	--	Помалку често	--	Ретко
	Несоница, нарушувања на спиењето	Помалку често	Помалку често	--	Ретко
	Промени на расположението	--	Помалку често	--	--
	Конфузија	--	Ретко	--	--
Нарушувања на нервниот систем	Нарушување на координацијата	Помалку често	--	--	--
	Вртоглавица	Често	Често	--	Ретко
	Постурална вртоглавица, вртоглавица по телесен напор	Помалку често	--	--	--
	Дисгеузија	Помалку често	Помалку често	--	--
	Екстрапирамиден синдром	--	Непознато	--	--
	Главоболка	Често	Често	--	Ретко
	Хипертонија	--	Многу ретко	--	--
	Летаргија	Помалку често	--	--	--
	Парестезија	Помалку често	Помалку често	--	Ретко
	Периферна	Помалку често	Многу	--	--



	невропатија, невропатија		ретко		
	Сомноленција	Помалку често	Често	--	--
	Синкопа	Помалку често	Помалку често	--	--
	Тремор	--	Помалку често	--	--
	Хипоестезија	--	Помалку често	--	--
Нарушувања на очите	Акутен глауком на затворен агол	--	--	--	Непознато
	Нарушување на видот	--	Помалку често	--	--
	Оштетување на видот	Помалку често	Помалку често	--	Ретко
	Васкуларна ефузија	--	--	--	Непознато
Нарушувања на ушите и лабиринтот	Тинитус	--	Помалку често	--	--
	Вртоглавица	Помалку често	--	Помалку често	--
Срцеви нарушувања	Палпитации	--	Често	--	--
	Тахикардија	Помалку често	--	--	--
	Аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија, фибрилација на атриумот)	--	Многу ретко	--	Ретко
	Инфаркт на миокардот	--	Многу ретко	--	--
Васкуларни нарушувања	Црвенило со чувство на топлина	--	Често	--	--
	Хипотензија	Често	Помалку често	--	--
	Ортостатска хипотензија	Помалку често	--	--	Често
	Флебитис, тромбофлебитис	Помалку често	--	--	--
	Васкулитис	--	Многу ретко	Непознато	--
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица	Помалку често	Многу ретко	Помалку често	--
	Диспнеа	Помалку често	Помалку често	--	--
	Респираторен дистрес, едем на белите дробови, пневмонитис	--	--		Многу ретко
	синдром на				Многу ретко



	акутен респираторен дистрес (ARDS) (видете дел 4.4)				
	Ринитис	--	Помалку често	--	--
	Надразнување на грлото	Помалку често	--	--	--
Нарушувања на дигестивниот систем	Непријатност во абдоменот, болка во горниот абдомен	Помалку често	Често	Помалку често	Ретко
	Непријатен здив од устата	Помалку често	--	--	--
	Променети навики за празнење на цревата	--	Помалку често	--	--
	Констипација	--	--	--	Ретко
	Намален апетит	--	--	--	Често
	Пролив	Помалку често	Помалку често	--	Ретко
	Сува уста	Помалку често	Помалку често	--	--
	Диспепсија	Често	Помалку често	--	--
	Гастритис	--	Многу ретко	--	--
	Хиперплазија на гингивата	--	Многу ретко	--	--
	Мачнина	Помалку често	Често	--	Често
	Панкреатитис	--	Многу ретко	--	Многу ретко
	Повраќање	Помалку често	Помалку често	--	Често
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	--	Ретко
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Алопеција	--	Помалку често	--	--
	Ангиедем	--	Многу ретко	Непознато	--



	Булозен дерматитис	--	--	Непознато	--
	Реакции слични со кожен еритематозен лупус, реактивирање на кожниот еритемски лупус	--	--	--	Многу ретко
	Мултиформен еритем	--	Многу ретко	--	Непознато
	Егзантем	--	Помалку често	--	--
	Хиперхидроза	Помалку често	Помалку често	--	--
	Фотосензитивна реакција*	--	Многу ретко	--	Ретко
	Јадеж	Помалку често	Помалку често	Непознато	--
	Пурпура	--	Помалку често	--	Ретко
	Исипување	--	Помалку често	Непознато	Често
	Промена на бојата на кожата	--	Помалку често	--	--
	Уртикарија и други видови на исипување	--	Многу ретко	--	Често
	Некротизирачки васкулитис и токсична епидермална некролиза	--	Непознато	--	Многу ретко
	Ексфолијативен дерматитис	--	Многу ретко	--	--
	Стивенс-Џонсонов синдром	--	Многу ретко	--	--
	Квинкеов едем	--	Многу ретко	--	--
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	Артралгија	--	Помалку често	--	--
	Болка во грбот	Помалку често	Помалку често	--	--
	Оток на зглобовите	Помалку често	--	--	--
	Спазма на мускулите	Помалку често	Помалку често	--	Непознато
	Мускулна слабост	Помалку често	--	--	--
	Мијалгија	Помалку често	Помалку често	Непознато	--
	Болка во	Помалку често	--	--	--



	екстремитетите				
	Отекнувања на глучдовите	--	Често	--	--
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Зголемен креатинин во крвта	Помалку често	--	Непознато	--
	Нарушување на миктурицијата	--	Помалку често	--	--
	Ноктурија	--	Помалку често	--	--
	Полакиурија	Често	Помалку често	--	--
	Бубрежна дисфункција	--	--	--	Непознато
	Акутно затајување на бубрезите	Помалку често	--	--	Непознато
	Затајување и оштетување на бубрезите	--	--	Непознато	Ретко
Нарушувања на репродуктивн иот систем и на дојките	Импотенција	Помалку често	Помалку често	--	Често
	Гинекомастија	--	Помалку често	--	--
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба	Абазија, нарушување на одењето	Помалку често	--	--	--
	Астенија	Помалку често	Помалку често	--	Непознато
	Непријатност, истоштеност	Помалку често	Помалку често	--	--
	Замор	Често	Често	Помалку често	--
	Болка во градите која не е поврзана со срцето	Помалку често	Помалку често	--	--
	Едем	Често	Често	--	--
	Болка	--	Помалку често	--	--
	Пирексија	--	--	--	Непознато
Испитувања	Зголемени липиди	--	--	--	Многу често
	Покачена азотна уреа во крвта	Помалку често	--	--	--
	Покачена урична киселина во крвта	Помалку често	--	--	--
	Гликозурија	--	--	--	Ретко
	Намален калиум во крвта	Помалку често	--	Непознато	
	Покачен калиум во крвта	--	--		



	Зголемување на телесната тежина	Помалку често	Помалку често	--	--
	Намалување на телесната тежина	--	Помалку често	--	--

* Видете го поглавјето 4.4. Фотосензитивност

** Главно упатува на холестаза

Опис на одбрани несакани дејства

Немеланомски рак на кожа: Врз основа на достапните податоци од епидемиолошките испитувања, помеѓу хидрохлоротиазид и NMSC забележана е поврзаност зависна од кумулативната доза ((видете ги исто така и поглавјата 4.4. и 5.1).

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

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

Лекување

Амлодипин/Валсартан/Хидрохлоротиазид

Клинички значајна хипотензија заради предозирање со ВАИНАС НСТ 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. Интравенозно применет калциум глуконат може да биде од помош во поништување на ефектите на блокадата на калциумовите канали.

Амлодипин

Ако лекот е земен неодамна, во предвид доаѓа предизвикување за повраќање или промивање на желудникот. Покажано е дека употребата на активен јаглен кај здрави доброволци веднаш по или до два часа по ингестија на амлодипин значително ја намалува апсорпцијата на амлодипин. Амлодипинот не може да се отстрани со хемодијализа.

Валсартан

Валсартанот не може да се отстрани со хемодијализа.

Хидрохлоротиазид

Предозирањето со хидрохлоротиазид поврзано е со намалување на електролитите (хипокалиемија, хипохлоремија) и хиповолемија како резултат на обилна диуреза. Најчести знаци и симптоми на



предозирање се мачнина и сомноленција. Хипокалиемијата може да резултира со спазми на мускулите и/или да ја зголеми аритмијата поврзана со истовремена употреба на гликозиди на дигиталисот или одредени антиаритмиски лекови.

Степенот на отстранување на хидрохлоротиазидот со хемодијализа не е утврден.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Препарати кои дејствуваат врз ренин-ангиотензинскиот систем, антагонисти на ангиотензин II, други комбинации,
АТС ознака: C09DX01.

Механизам на дејство

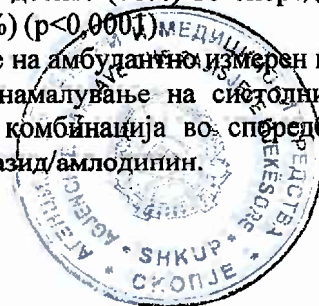
ВАИНАС НСТ комбинира три антихипертензивни состојки со комплементарните механизми за контрола на крвниот притисок кај болни со есенцијална хипертензија: амлодипинот припаѓа на групата антагонисти на калциум, валсартан припаѓа на групата антагонисти на ангиотензин II, а хидрохлоротиазидот припаѓа на групата тиазидни диуретици. Комбинацијата на овие лекови има дополнителен антихипертензивен ефект.

Амлодипин/Валсартан/Хидрохлоротиазид

Клиничка делотворност и безбедност

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите испитуван е во двојно слепо, активно контролирано испитување кај хипертензивни болни. Вкупно 2271 болан со умерено до тешка хипертензија (почетна средна вредност на систолниот/дијастолниот крвен притисок била 170/107 mmHg) лекуван со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид од 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид од 320 mg/25 mg, амлодипин/ валсартан од 10 mg/320 mg, односно хидрохлоротиазид/амлодипин од 25 mg/10 mg. На почетокот на испитувањето на болните им се давани помали дози на комбинирани лекови кои се титрирани до целосна доза на лекување до 2 седмици.

Во 8 седмица, средната вредност на намалување на систолниот/дијастолниот крвниот притисок била 39,7/24,7 mmHg со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите, 32,0/19,7 mmHg со валсартан/хидрохлоротиазид, 33,5/21,5 mmHg со амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg со амлодипин/хидрохлоротиазид. Намалувањето на дијастолниот и систолниот притисок во крвта постигнато со тројна комбинирана терапија било статистички посупериорно од она постигнато со кој било од трите двојно комбинирани лекувања. Намалувањето на систолниот/дијастолниот крвен притисок постигнато со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите било 7,6/5,0 mmHg поголемо отколку со валсартан/хидрохлоротиазид, за 6,2/3,3 mmHg поголемо од она со амлодипин/валсартан и за 8,2/5,3 mmHg поголемо од она со амлодипин/хидрохлоротиазид. Целосен ефект на намалување на крвниот притисокот постигнато е по 2 седмици употреба на најголемата доза на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите. Статистички, повисок процент на болни постигнале контрола на крвниот притисок (<140/90 mmHg) со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите (71%) во споредба со употреба на која било од трите двојно комбинирани терапии (45-54%) ($p < 0.0001$). Во подгрупата од 283 болни во која фокусот беше ставен на следење на амбулаторно измерен крвен притисок, забележано е клинички и статистички посупериорно намалување на систолниот и дијастолниот крвен притисок во рамките на 24 часа со тројна комбинација во споредба со валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.



Амлодипин

Механизъм на действие

Амлодипинската компонента на ВАИНАС НСТ го инхибира трансембранакиот влез на јоните на калциум кај срцевиот мускул и мазниот мускул на крвните садови. Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипинот е директен релаксирачки ефект на мазните мускули на крвните садови, што предизвикува намалување на периферниот васкуларен отпор и на крвниот притисок.

Фармакодинамски ефекти

Експерименталните податоци укажуваат дека амлодипинот се врзува и за дихидропиридински и на не дихидропиридински свързани 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 и кај помлади и кај постари болни.

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

Како и кај други блокатори на калциумовите канали, хемодинамските мерења на функцијата на срцето во мирување и за време на отоварување (или темпирано оддење) кај болни со нормална функција на вентрикулите лекуваните со амлодипин покажале генерално мало зголемување на срцевиот 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.

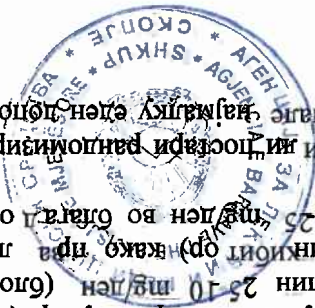
Амлодипинот не ја менува функцијата на синоатрискиот јазол или атриовентрикуларното спроведување кај здрави животни или луѓе. При клинички испитувања при кои амлодипинот употребен во комбинација со бета-блокатори кај болни или со хипертензија или ангином, не се забележани штетни ефекти поврзани со електрокардиографски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

Амлодипинот е испитуван кај болни со хронично стабилна ангина, вазоспастична ангина и ангиографски документирана болест на коронарните артерии.

Клиничка делотворност и безбедност Примена кај хипертензивни болни

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

Вкупно 33 357 хипертензивни болни на возраст од 55 години и постари рандомизирани е во терапевтски групи и следено во просек 4,9 години. Болните имале најмалку еден постојателен



фактор на ризик за коронарна болест на срцето, вклучувајќи претходен инфаркт на миокардот или мозочен удар (>6 месеци пред вклучување во испитувањето) или други документиран атеросклеротични кардиоваскуларни болести (вкупно 51,5%), дијабетес тип 2 (36,1%), липопротеин со висока густина - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), хипертрофија на левиот вентрикул дијагностицирана со електрокардиограм или електрокардиографија (20,9%), активен статус на пушачи (21,9%).

Примарен 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

Механизам на дејство

Валсартан е лек кој е ефикасен при перорална употреба, кој е потентен и специфичен антагонист на рецепторот ангиотензин II. Дејствува селективно врз подвидот на рецепторот AT₁, кој е одговорен за познатите ефекти на ангиотензинот II.

Клиничка делотворност и безбедност

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.

Хидрохлортиазид

Механизам на дејство

Местото на дејство на тиазидните диуретици примарно е дисталната извиена тубула на бубрезите. Се покажало дека рецептор со висок афинитет во кората на бубрезите е примарно место на врзување за дејство на тиазидните диуретици и инхибицијата на транспорт на NaCl во дисталната извиена тубула. Начинот на дејство на тиазидите е низ инхибиција на Na⁺Cl⁻ симпортерот, се претпоставува со наддавање за местото на врзување Cl⁻, со што се влијае врз механизмите за реапсорпција на електролитите: со директно зголемување на излачувањето на натриум и хлорид во приближно подеднаква мерка, а индиректното намалување на волуменот на плазмата преку ова диуретско дејство, со последично зголемување на активноста на ренин во плазмата, лачење на алдостерон и загуба на калиум преку урината и намалување на калиумот во серумот.

Немеланомски рак на кожа

Врз основа на достапните податоци од епидемиолошките испитувања, помеѓу хидрохлортиазид и NMSC забележана е поврзаност зависна од кумулативната доза. Една студија вклучила популација која се состоела од 71 533 случаи BCC и 8 629 случаи SCC усогласени со 1 430 833, односно 172 462 контроли во популацијата. Големата примена на хидрохлортиазид ($\geq 50\,000$ mg кумулативно) била поврзана со приспособен сооднос на изгледот (англ. odds ratio, OR) од 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Забележана е јасна поврзаност на одговорот и кумулативната доза и за BCC и за SCC. Друга студија покажала можна поврзаност помеѓу рак на



усните (SCC) и изложување на хидрохлоротиазид: 633 случаи на рак на усните усогласено е со 63 067 контроли во популацијата, со примена на стратегија на земање мостри од ризичната група (англ. risk-set sampling). Поврзаноста на одговорот и кумулативната доза докажан е со приспособување на OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) со зголемување на OP 3,9 (3,0-4,9) за голема примена на хидрохлоротиазид (~25 000 mg) и OP 7,7 (5,7-10,5) за најголема кумулативна доза (~100 000 mg) (видете го поглавјето 4.4).

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја исклучи обврската за поднесување на резултати од испитувањето на лекот оригинатор за амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите кај сите подгрупи на педијатриска популација за лекување на есенцијална хипертензија (видете го поглавјето 4.2 за информации за педијатриска примена).

Останато: 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 дијабетес тип 2 со докази за оштетувања на целните органи. VA NEPHRON-D било испитување кај болни со дијабетес тип 2 и дијабетска нефропатија.

Тие испитувања не покажале никаков значајно поволен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните резултати и смртноста, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалемија, 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 поглавјето 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 дијабетес 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 значајни настани (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку кај онаа која примала плацебо.

5.2. Фармакокинетски својства

Линеарност

Амлодипинот, валсартанот и хидрохлоротиазидот покажуваат линеарна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

По перорална употреба на ВАИНАС НСТ кај нормални, здрави возрасни лица, максималните концентрации на амлодипин во плазмата се постигнуваат за 6-8 часа, валсартан во рамките на 3 часа, а хидрохлоротиазид во рамките на 2 часа. Брзината и опфатот на апсорпција на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид од ВАИНАС НСТ еднакви се со оние при примена на одделни дозирани форми.



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 кај хипертензивните болни 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.

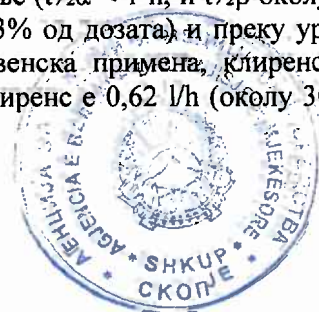
Биотрансформација

Валсартанот не се трансформира во голема мерка, бидејќи само 20% од дозата може да се најде во форма на метаболити. Во плазмата е најден хидрокси-метаболит во ниска концентрација (помалку од 10% AUC на валсартан). Тој метаболит е фармаколошки инактивен.

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.

Хидрохлоротиазид



Апсорпција

Апсорпцијата на хидрохлоротиазид по перорална доза е брза ($t_{\max}$ околу 2 h). Зголемувањето на просечната вредност на AUC е линеарно и пропорционално на дозата во терапевтскиот опсег. Ефектот на храната врз апсорпцијата на хидрохлоротиазид, ако воопшто постои, има многу мало клиничко значење. Апсолутната биорасположивост на хидрохлоротиазидот е 70% по перорална примена.

Дистрибуција

Привидниот волумен на дистрибуција е 4-8 l/kg. Циркулирачкиот хидрохлоротиазид се врзува за протеините во серумот (40-70%), главно на серумскиот албумин. Хидрохлоротиазидот исто така се акумулира во еритроцитите со ниво приближно 3 пати поголемо од нивото во плазмата.

Биотрансформација

Хидрохлоротиазидот главно се елиминира како непроменет лек.

Елиминација

Хидрохлоротиазидот се елиминира од плазмата со полувреме на живот од 6 до 15 часа во терминалната фаза на елиминација. Нема промена во кинетиката на хидрохлоротиазидот при повторено дозирање, а акумулацијата е минимална кога се дозирање еднаш на ден. Повеќе од 95% од апсорбираната доза се излачува како непроменет лек преку урината. Бубрежниот клиренс се состои од пасивна филтрација и активна секреција во бубрежните тубули.

Посебни популации

Педијатриски болни (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 поголема е за 70% кај постари лица отколку кај помлади лица, и затоа неопходна е претпазливост при зголемување на дозата.

Системската изложеност на валсартан кај постари била нешто повисока отколку кај помлади; меѓутоа, тоа немало никакво клиничко значење.

Ограничените податоци укажуваат дека системскиот клиренс на хидрохлоротиазидот е намален и кај здрави и кај хипертензивни постари испитаници во споредба на помладите здрави доброволци.

Како и помладите и постарите болни сите три компоненти еднакво добро ги поднесуваат, се препорачуваат нормални режими на дозирање (видете го поглавјето 4.2).

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.

Болните со благо до умерено оштетување на бубрезите затоа можат да ја примаат вообичаената почетна доза (видете ги поглавјата 4.2 и 4.4).



Кога постои оштетување на бубрезите, средната вредност на максималните нивоа во плазмата и вредностите на AUC за хидрохлоротиазидот се зголемуваат, а брзината на излачување преку урината се намалува. Кај болни со благо до умерено оштетување на бубрезите, забележено е зголемување на AUC на хидрохлоротиазидот од 3 пати. Кај болни со тешко оштетување на бубрезите, забележено е зголемување на AUC од 8 пати. ВАИНАС НСТ е контраиндициран кај болни со тешко оштетување на бубрезите, анурија или кај болни на дијализа (видете го поглавјето 4.3).

Оштетување на црниот дроб

Достапни се многу ограничени клиничките податоци за примена на амлодипин кај болни со оштетување на црниот дроб. Болни 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 тежината). Заради компонентата валсартан, ВАИНАС НСТ е контраиндициран кај болни со оштетување на црниот дроб (видете ги поглавјата 4.2 и 4.3).

5. 3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Амлодипин/Валсартан/Хидрохлоротиазид

Во низата претклинички испитувања на безбедноста, спроведени врз неколку видови животни со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите, немало докази за системска токсичност или токсичност за одделен целен орган кои негативно би влијаеле врз развојот амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид во фиксна комбинација на дозите за клиничка примена кај луѓе.

Претклинички испитувања на безбедноста, во траење од 13 седмици, спроведени се со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид кај стаорци. Примената на оваа комбинација кај стаорци резултирала со очекувано намалување на масата на црвените крвни зрнца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), зголемување на уреа во серумот, зголемување на креатинин во серумот, зголемување на калиум во серумот, хиперплазија на јукстагломеруларните (ЈГ) клетки на бубрезите и жаришни ерозии на жлезденото ткиво на слезницата на желудникот. Сите наведени промени биле реверзибилни по 4-седмичен период на заздравување и се сметаат за претерани фармаколошки ефекти.

Комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е тестирана врз генотоксичноста или карциногеноста, бидејќи нема докази за каква било интеракција помеѓу тие материи кои веќе долго се наоѓаат на пазарот. Меѓутоа, испитувањата на генотоксичноста и карциногеноста се спроведени одделно за амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид со негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсикологија

Испитувања на репродукцијата кај стаорци и глвци покажале одложување на раѓањето, продолжено траење на раѓањето 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 изразени во mg/m^2). 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 глувци кои две години примале амлодипин со храна во концентрации кои според пресметката обезбедувале нивоа на дневно дозира од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не покажале никаков доказ за карциногеност. Најголемата доза (за глувци, слично и за стаорци два пати* поголема од највисоката препорачана клиничка доза од 10 mg изразена во mg/m^2) била блиску до највисоката поднослива доза за глувци, 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 по повторени дози, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал, репродуктивната и развојна токсичност.

Кај стаорци, дозите при кои се јавува токсичност кај мајката (600 mg/kg/ден) во последните денови на гестација и лактација довеле до помал опстанок, помал принос на тежина и одложен развој (одделување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај младите (видете го поглавјето 4.6). Такви дози кај стаорци (600 mg/kg/ден) приближно се 18 пати поголеми од највисоката препорачана доза за луѓе изразени во mg/m^2 (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 тежина) кај стаорци предизвикале намалување на параметрите на црвените крвни зрнца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и докажале промена во хемодинамиката на бубрезите (лесно зголемен азот од уреата 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/m^2 (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 уреата во крвта и креатининот.

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 клетки нема никакво значење.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

ВАЙНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети

Јадро на таблетата

целулоза, микрокристална
кросповидон



силициум-диоксид, колоиден, безводен
магнезиум стеарат

Обвивка

хипромелоза
макрогол 4000
талк
титаниум диоксид (E171)

ВАИНАС НСТ 10 mg/ 160 mg/12.5 mg филм-обложени таблети

Јадро на таблетата

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

Обвивка

хипромелоза
макрогол 4000
талк
титаниум диоксид (E171)
железо оксид, жолт (E172)
железо оксид, црвен (E172)

ВАИНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/25 mg филм-обложени таблети

Јадро на таблетата

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

Обвивка

хипромелоза
макрогол 4000
талк
титаниум диоксид (E171)
железо оксид, жолт (E172)

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3. РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години.

6.4. ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ЧУВАЊЕ

Да не се чува на температура над 30°C.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

30 филм-обложени таблети (Al/Al блистер 3 x 10), во кутија.

6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

Нема посебни барања.



7. **НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска
8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
ВАИНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети : 11-4529/1
ВАИНАС НСТ 10 mg/ 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети: 11-4527/1
ВАИНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/25 mg филм-обложени таблети: 11-4528/1
9. **ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
ВАИНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети: 29.04.2022
ВАИНАС НСТ 10 mg/ 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети: 29.04.2022
ВАИНАС НСТ 5 mg/ 160 mg/25 mg филм-обложени таблети: 29.04.2022
10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Август 2023 година

