

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валодип таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг
Валодип таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг
Валодип таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг
Amlodipine/Valsartan

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг: амлодипин 5 мг (в виде амлодипина бесилата); валсартан 80 мг (в виде гранул валсартана Λ).
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг: амлодипин 5 мг (в виде амлодипина бесилата); валсартан 160 мг (в виде гранул валсартана Λ).
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг: амлодипин 10 мг (в виде амлодипина бесилата); валсартан 160 мг (в виде гранул валсартана Λ).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневатого-желтого цвета, с возможными темными вкраплениями, с фаской.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневатого - желтого цвета, с возможными темными вкраплениями.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светлого коричневатого-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение первичной артериальной гипертензии.
Валодип назначается взрослым пациентам, артериальное давление которых не контролируется должным образом использованием монотерапии амлодипином или валсартаном.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза - 1 таблетка в сутки.
Валодип таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг рекомендован пациентам, у которых артериальное давление должным образом не контролируется монопрепаратами амлодипина 5 мг или валсартана 80 мг.
Валодип таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг рекомендован пациентам, у которых артериальное давление должным образом не контролируется монопрепаратами амлодипина 5 мг или валсартана 160 мг.
Валодип таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг рекомендован пациентам, у которых артериальное давление должным образом не контролируется монопрепаратами амло-

дипина 10 мг или валсартана 160 мг или препаратом Валодип таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг.

8961 - 2020

При необходимости изменения доз рекомендуется индивидуальный подбор отдельных компонентов препарата.

Пациенты, принимающие валсартан и амлодипин отдельно, могут быть переведены на Валодип, содержащий те же дозы компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Недостаточно клинических данных о применении препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Не требуется коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести. При умеренно выраженной почечной недостаточности рекомендован мониторинг уровней калия и креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

Валодип противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3).

Осторожность необходима при назначении препарата пациентам с нарушением функции печени или обструктивными нарушениями желчевыводящих путей (см. раздел 4.4).

Максимальная рекомендуемая доза валсартана для пациентов со слабыми или умеренными нарушениями функции печени без холестаза составляет 80 мг. Особых рекомендаций по применению амлодипина у данной категории пациентов не установлено.

При переводе пациентов с артериальной гипертензией (см. раздел 4.1) с нарушениями функции печени на амлодипин или Валодип следует использовать наименьшую доступную дозу амлодипина в виде монотерапии или в составе Валодипа, соответственно.

Пожилые пациенты (в возрасте 65 лет и старше)

У пожилых пациентов следует соблюдать осторожность при увеличении дозы. При переводе пожилых пациентов с артериальной гипертензией (см. раздел 4.1) на амлодипин или Валодип следует использовать наименьшую доступную дозу амлодипина в виде монотерапии или в составе Валодипа, соответственно.

Педиатрические пациенты

Безопасность и эффективность препарата для пациентов в возрасте до 18 лет не установлена. Данные не доступны.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к другим компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1.
- Тяжелая печеночная недостаточность, билиарный цирроз или холестаз.
- Одновременное применение препарата с алискирен содержащими лекарственными средствами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т.ч. гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП) и аортальный стеноз тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Безопасность и эффективность амлодицина при гипертоническом кризе не установлены.

Беременность

Присоединение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии БРА II не считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Когда беременность установлена, прием БРА II следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Пациенты с гипонатриемией и/или уменьшением ОЦК

У пациентов с несложненной артериальной гипертензией, принимающих комбинацию амлодицина/валсартана, в 0,4 % случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой (например, у пациентов с дегидратацией и/или гипонатриемией, принимающих диуретики в высоких дозах), при приеме блокаторов ангиотензин-рецепторов, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения рекомендовано восстановить содержание натрия и/или восполнить ОЦК, в частности, путем уменьшения доз диуретиков или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

При развитии выраженного снижения АД: следует уложить пациента в горизонтальное положение с приподнятыми ногами и, при необходимости, провести внутривенно инфузию физиологического раствора. Терапию препаратом Валодип можно продолжить после стабилизации показателей гемодинамики.

Гиперкалиемия

При одновременном применении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, биологически активных добавок, содержащих калий или других препаратов, способных повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин) следует соблюдать осторожность. Необходимо регулярно контролировать содержание ионов калия в плазме крови.

Стеноз почечной артерии

Препарат Валодип следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией на фоне одностороннего или двустороннего стеноза почечной артерии или стеноза артерии единственной почки, учитывая возможность увеличения сывороточных концентраций мочевины и креатинина.

Состояние после трансплантации почки

Безопасность применения комбинации амлодицина/валсартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, не установлена.

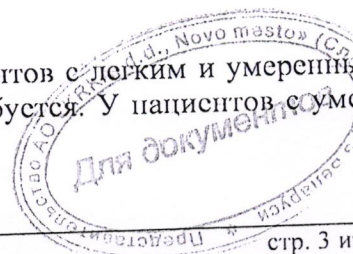
Нарушение функции печени

Валсартан преимущественно выводится в неизменном виде с желчью. У пациентов с нарушением функции печени удлинняется T_{1/2} и увеличивается AUC. Следует соблюдать осторожность при назначении комбинации валсартана/амлодицина пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени или обструктивными заболеваниями желчных путей.

Максимальная рекомендуемая доза валсартана для пациентов со слабыми или умеренными нарушениями функции печени без холестаза составляет 80 мг.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы комбинации амлодицина/валсартана у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) не требуется. У пациентов с умеренным



НД РБ
8961 - 2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республика Беларусь

нарушением функции почек рекомендуется контроль содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови.

Первичный гиперальдостеронизм

Учитывая поражение ренин-ангиотензиновой системы при первичном гиперальдостеронизме, данным пациентам не следует назначать антагонисты ангиотензина II, в том числе валсартан.

Ангioneвротический отек

Сообщалось о случаях ангионевротического отека, в том числе, отека гортани и голосовых связок, приводящего к обструкции дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или языка, у пациентов, получавших валсартан. У некоторых из них ангионевротический отек наблюдался ранее, при приеме других лекарственных средств, в том числе, ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека следует немедленно отменить препарат и исключить возможность повторного применения.

Ангioneвротический отёк кишечника

У пациентов, получавших терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II, валсартаном (см. раздел 4.8), наблюдался ангионевротический отек кишечника. У этих пациентов наблюдались боли в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы исчезали после отмены антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить прием амлодипина/валсартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Сердечная недостаточность/перенесенный инфаркт миокарда

Следствием ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут стать нарушения почечной функции при наличии предрасполагающих факторов. У пациентов, функция почек которых может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, при тяжелой ХСН), терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина сопровождалась олигурией и/или нарастанием азотемии, а в редких случаях — острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Подобные исходы были описаны при применении валсартана. У пациентов с ХСН или перенесенным инфарктом миокарда всегда следует оценивать функцию почек.

В длительном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании (PRAISE-2) применение амлодипина у пациентов с ХСН ишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA сопровождалось увеличением частоты развития отека легких по сравнению с плацебо при отсутствии достоверной разницы частоты ухудшения ХСН между двумя группами.

Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с ХСН, так как возможно увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

Стеноз аортального и митрального клапана

Как и при применении любых вазодилататоров, следует соблюдать осторожность у пациентов с митральным стенозом или аортальным стенозом легкой и умеренной степени.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы РААС

Существуют доказательства того, что одновременный прием ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена повышает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Поэтому двойная блокада РААС за счет комбинированного использования ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия двойной блокадой считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге почечной функции, электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и БРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Комбинация амлодипин/валсартан изучалась только у пациентов с артериальной гипертензией.

8961 - 2020

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общие лекарственные взаимодействия для комбинации амлодипин/валсартан

Исследования лекарственного взаимодействия комбинации амлодипин/валсартан с другими лекарственными средствами не проводились.

Одновременное применение, требующее внимания

Другие гипотензивные препараты (например, альфа-адреноблокаторы, диуретики) и лекарственные средства, оказывающие гипотензивное действие (например, трициклические антидепрессанты, альфа-адреноблокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы): могут усилить гипотензивный эффект.

Лекарственные взаимодействия амлодипина

Одновременное применение не рекомендовано

Грейпфрут или грейпфрутовый сок: одновременное применение не рекомендуется, учитывая возможность увеличения биодоступности у некоторых пациентов и усиления гипотензивного действия.

Одновременное применение, требующее осторожности

Ингибиторы изофермента CYP3A4: одновременное применение с сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторами протеазы, верапамилом или дилтиаземом, азольными противогрибковыми лекарственными средствами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин) может привести к значительному увеличению системной экспозиции амлодипина. У пациентов пожилого возраста эти изменения имеют клиническое значение, поэтому необходимы медицинское наблюдение и коррекция дозы.

Индукторы изофермента CYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный): при совместном приеме известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может изменяться. Следовательно, следует контролировать артериальное давление и регулировать дозу как во время, так и после сопутствующего применения, особенно сильных индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный).

Симвастатин: одновременное повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг увеличивает экспозицию симвастатина на 77 % по сравнению с таковой при монотерапии симвастатином. Пациентам, получающим амлодипин, рекомендуется применять симвастатин в дозе не более 20 мг/сут.

Дантролен (внутривенное введение): в экспериментах на животных после приема внутрь верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, в т.ч. амлодипина, у пациентов, склонных к развитию злокачественной гипертермии.

Такролимус: существует риск повышения уровня такролимуса в крови при совместном приеме с амлодипином. Чтобы избежать токсичного эффекта такролимуса, введение амлодипина пациенту, получающему лечение такролимусом, требует мониторинга уровней такролимуса в крови и, при необходимости, коррекции дозы такролимуса.

Кларитромицин: кларитромицин является ингибитором CYP3A4. Существует повышенный риск развития гипотонии у пациентов, принимающих кларитромицин совместно с амлодипином. При одновременном применении рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами.

Механистическая мишень ингибиторов рапамицина (mTOR): ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может усиливать действие ингибиторов mTOR.

Одновременное применение, требующее вниманияДругие лекарственные средства

В клинических исследованиях амлодипина не установлено значимого взаимодействия с аторвастатином, дигоксином, варфарином, циклоспорином.

Лекарственные взаимодействия валсартанаОдновременное применение не рекомендовано

Литий: при одновременном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецептора ангиотензина II, включая валсартан, с препаратами лития было зарегистрировано обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови и развитие интоксикации. При необходимости одновременного применения следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови. При применении, в том числе, диуретика, возможно увеличение риска токсичности лития.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие пищевые добавки и другие лекарственные средства и вещества, которые могут увеличить содержание калия в сыворотке крови: при необходимости одновременного применения с препаратами, влияющими на содержание калия, рекомендуется контролировать содержание калия в плазме крови.

Одновременное применение, требующее осторожности

ППВІІ, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота в дозе более 3 г/сут и неселективные ППВІІ: при одновременном применении возможно ослабление гипотензивного эффекта, увеличение риска развития нарушений функции почек и повышение содержания калия в плазме крови. В начале терапии рекомендуется оценить функцию почек, а также скорректировать нарушения водно-электролитного баланса.

Ингибиторы транспортеров обратного захвата (рифампицин, циклоспорин) или эффлюксных транспортеров (ритонавир): по результатам исследования *in vitro* валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременный прием ингибиторов транспортеров обратного захвата (рифампицин, циклоспорин) или эффлюксных транспортеров (ритонавир) может усиливать действие валсартана.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): данные клинических испытаний показали, что двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена связана с более высокой частотой развития нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Другие лекарственные средства: при монотерапии валсартаном не выявлено клинически значимых взаимодействий со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

БеременностьАмлодипин

Безопасность применения амлодипина во время беременности у человека не установлена. При проведении исследований на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при приеме препарата в высоких дозах (см. раздел 5.3). Рекомендуется использовать при беременности только в том случае, когда отсутствует более безопасная альтернатива, а также когда заболевание связано с высоким риском для матери и плода.

Валсартан

Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) во время первого триместра беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Применение БРА II противопоказано в течение второго и третьего триместров беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Подтверждающие эпидемиологические данные, касающиеся риска тератогенности после воз-

действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, являются неоднозначными; тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Хотя в контролируемых эпидемиологических исследованиях не были получены какие-либо данные в отношении риска, связанного с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II), для данного класса препаратов может существовать аналогичный риск. За исключением случаев, когда непрерывная терапия с помощью БРА II считается принципиально необходимой, пациентам, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с установленным профилем безопасности применения во время беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить терапию БРА II и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что воздействие блокаторов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения костей черепа) и перинатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае если воздействие БРА II имело место во время второго триместра беременности или позднее, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода с оценкой функции почек и состояния костей черепа.

Младенцы, матери которых получали лечение БРА II, должны находиться под тщательным наблюдением на случай развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).
противопоказан во втором и третьем триместре беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Грудное вскармливание

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля дозы матери, получаемой младенцем, оценивалась в диапазоне от 3% до 7%, максимум 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. Нет информации относительно применения амлодипина/валсартана во время кормления грудью, поэтому комбинация амлодипин/валсартан не рекомендуется, и предпочтительны альтернативные методы лечения с установленными показателями безопасности во время кормления грудью, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Отсутствуют какие-либо клинические исследования репродуктивной функции в отношении амлодипина/валсартана.

Валсартан

Валсартан не оказал какого-либо неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию самцов и самок крысы при использовании пероральных доз до 200 мг/кг/сут. Данная доза в 6 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека, выраженную в мг/м² (расчеты основываются на пероральной дозе, составляющей 320 мг/сут, и массе тела пациента 60 кг).

Амлодипин

Были зарегистрированы обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Недостаточно клинических данных в отношении потенциального влияния амлодипина на репродуктивную функцию. В одном исследовании на крысах было установлено нежелательное влияние на репродуктивную функцию самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует принимать во внимание, что при приеме препарата возможно внезапное возникновение головокружения или усталости.

Амлодипин может оказывать легкое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Если у пациентов, принимающих амлодипин, отмечается головокружение, головная боль, усталость или тошнота, то способность к быстрому реагированию может быть нарушена.

4.8 Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Безопасность амлодицина/валсартана была оценена в пяти контролируемых клинических исследованиях с 5175 пациентами, 2613 из которых получали валсартан в сочетании с амлодицином. Следующие побочные реакции были признаны наиболее часто встречающимися или наиболее значительными или тяжелыми: назофарингит, грипп, гиперчувствительность, головная боль, обмороки, ортостатическая гипотензия, отек, пастозность, отек лица, периферические отеки, усталость, приливы, астения.

Сводная таблица нежелательных реакций

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (по имеющимся данным частота не установлена).

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин /валсартан	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Часто	—	—
	Грипп	Часто	—	—
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	—	—	Неизвестно
	Лейкопения	—	Очень редко	—
	Нейтропения	—	—	Неизвестно
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой	—	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия	Не часто	—	—
	Гиперкальциемия	Не часто	—	—
	Гипергликемия	—	Очень редко	—
	Гиперлипидемия	Не часто	—	—
	Гиперурикемия	Не часто	—	—
	Гипокалиемия	Часто	—	—
	Гипонатриемия	Не часто	—	—
Нарушения со стороны психики	Депрессия	—	Не часто	—
	Беспокойство	Редко	—	—
	Бессонница / нарушения сна	—	Не часто	—
	Перепады настроения	—	Не часто	—
Нарушения со стороны нервной системы	Спутанность сознания	—	Редко	—
	Нарушение координации движений	Не часто	—	—
	Головокружение	Не часто	Часто	—
	Постуральное головокружение	Не часто	—	—
	Дисгевзия	—	Не часто	—
	Экстрапирамидный синдром	—	Неизвестно	—
	Головная боль	Часто	Часто	—
	Гипертензия	—	Очень редко	—
	Парестезия	Не часто	Не часто	—
	Периферическая невропатия, невропатия	—	Очень редко	—
	Сонливость	Не часто	Часто	—
	Обморочное состояние	—	Не часто	—
	Тремор	—	Не часто	—
	Ослабление ощущений	—	Не часто	—
Нарушения со стороны ор-	Расстройство зрения	Редко	Не часто	—

8961 - 2020

гана зрения	Нарушение зрения	Не часто	Не часто	Не часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Гипит	Редко	Не часто	Не часто
Нарушения со стороны сердца	Вертиго	Не часто	—	Не часто
	Пальпитация	Не часто	Часто	—
	Тахикардия	Не часто	—	—
	Обморок	Редко	—	—
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию)	—	Очень редко	—
	Инфаркт миокарда	—	Очень редко	—
Нарушения со стороны сосудов	Приливы жара	—	Часто	—
	Гипотензия	Часто	Не часто	—
	Ортостатическая гипотензия	Не часто	—	—
	Васкулит	—	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Не часто	Очень редко	Не часто
	Затрудненное дыхание	—	Не часто	—
	Фаринголарингеальная боль	Не часто	—	—
	Ринит	—	Не часто	—
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Дискомфорт в животе, боль в верхней части живота	Не часто	Часто	Не часто
	Изменение ритма опорожнения кишечника	—	Не часто	—
	Констипация	Не часто	—	—
	Диарея	Не часто	Не часто	—
	Сухость слизистой оболочки рта	Не часто	Не часто	—
	Диспепсия	—	Не часто	—
	Гастрит	—	Очень редко	—
	Гипертрофический гингивит	—	Очень редко	—
	Тошнота	Не часто	Часто	—
	Панкреатит	—	Очень редко	—
	Рвота	—	Не часто	—
	Ангioneвротический отек кишечника	—	—	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение печеночных ферментов, в том числе билирубина в крови	—	Очень редко*	Неизвестно
	Гепатит	—	Очень редко	—
	Внутрипеченочный холестаз, желтуха	—	Очень редко	—
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Алопеция	—	Не часто	—
	Ангioneвротический отек	—	Очень редко	Неизвестно
	Буллезный дерматит	—	—	Неизвестно
	Эритема	Не часто	—	—
	Многоформная эритема	—	Очень редко	—
	Экзантема	Редко	Не часто	—
	Гипергидроз	Редко	Не часто	—
	Реакция фоточувствительности	—	Не часто	—
	Зуд	Редко	Не часто	Неизвестно
	Пурпура	—	Не часто	—
	Сыпь	Не часто	Не часто	Неизвестно
	Изменение цвета кожи	—	Не часто	—
	Крапивница и другие формы сыпи	—	Очень редко	—
	Экфолиативный дерматит	—	Очень редко	—
	Синдром Стивенса-Джонсона	—	Очень редко	—
	Отек Квинке	—	Очень редко	—
	Токсический эпидермальный некролиз	—	Неизвестно	—
Нарушения со стороны скелетной мышечной и соединительной тканей	Артралгия	Не часто	Не часто	—
	Боль в спине	Не часто	Не часто	—
	Отек суставов	Не часто	—	—
	Мышечный спазм	Редко	Не часто	—
	Мышечная слабость	Не часто	—	—

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Мигрень	8961 - 2020	Не часто	Неизвестно
	Отек лодыжки	—	Часто	—
	Чувство тяжести	Редко	—	—
	Повышенный уровень креатинина в крови	—	—	Неизвестно
	Нарушение процесса мочеиспускания	—	Не часто	—
	Ноктурия	—	Не часто	—
	Поллакиурия	Редко	Не часто	—
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Полиурия	Редко	—	—
	Почечная недостаточность и нарушение функции почек	—	—	Неизвестно
	Импотенция	—	Не часто	—
	Эректильная дисфункция	Редко	—	—
Общие нарушения и реакции в месте введения	Гинекомастия	—	Не часто	—
	Астения	Часто	Не часто	—
	Дискомфорт, недомогание	—	Не часто	—
	Усталость	Часто	Часто	Не часто
	Отек лица	Часто	—	—
	Приливы	Часто	—	—
	Боль в груди несердечной этиологии	—	Не часто	—
	Отек	Часто	Часто	—
	Периферический отек	Часто	—	—
	Боль	—	Не часто	—
	Пастозный отек	Часто	—	—
	Повышенный уровень калия в крови	—	—	Неизвестно
Исследования	Увеличение массы тела	—	Не часто	—
	Снижение массы тела	—	Не часто	—

*В основном соответствует развитию холестаза.

Дополнительная информация для комбинации

Периферические отеки, признанный побочный эффект амлодицина, обычно менее часто наблюдался у пациентов, получавших комбинацию амлодицина/валсартан, по сравнению с теми, кто получал только амлодипин. В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях частота периферических отеков в зависимости от дозы была следующей:

% пациентов с периферическим отеком		Валсартан, мг				
		0	40	80	160	320
Амлодипин, мг	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Средняя частота периферических отеков, равномерно распределенных по всем дозам, составила 5,1% для комбинации амлодицина/валсартан.

Дополнительная информация по отдельным компонентам

Нежелательные реакции, ранее зарегистрированные для отдельного компонента (амлодицина или валсартан), также могут быть потенциальными побочными реакциями для комбинации амлодицина/валсартан, даже если они не наблюдались в клинических испытаниях или в постмаркетинговый период.

Амлодипин		
Часто	Сонливость, головокружение, сердцебиение, боль в животе, тошнота, отек лодыжки.	
Не часто	Бессонница, изменения настроения (включая тревогу), депрессия, тремор, дисгевзия, обморок, гипостезия, нарушения зрения (в том числе диплопия), шум в	

	ушак, гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, экзантема, миалгия, мышечные спазмы, боль, нарушение мочеиспускания, увеличение частоты мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в груди, недомогание, увеличение веса, снижение веса.
Редко	Спутанность сознания
Очень редко	Лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертензия, периферическая невропатия, инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гипертрофический гингивит, гепатит, желтуха, увеличение печеночных ферментов*, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность.
Неизвестно	Экстрапирамидные расстройства
*в основном соответствует холестазу	
Валсартан	
Неизвестно	Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня калия в сыворотке, повышение показателей функции печени, в том числе повышение билирубина в сыворотке, почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, гиперчувствительность, в том числе сывороточная болезнь.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Симптомы

Отсутствует опыт передозировки амлодипином/валсартаном. Основным симптомом передозировки валсартаном является выраженная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипином может привести к развитию чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к развитию рефлекторной тахикардии. Сообщали о случаях выраженной и потенциально длительной системной гипотензии, включая шок с летальным исходом, в связи с приемом амлодипина.

Редко сообщалось о некардиогенном отеке легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться отсроченным началом (через 24–48 часов после приема внутрь) и требует искусственной вентилиации легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Терапия

При случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина приводило к значительному снижению его всасывания. При выраженном снижении АД на фоне приема препарата необходимо перевести пациента в положение «лежа на спине с приподнятыми ногами», принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль функции сердца и дыхательной системы, ОЦК и объема выделяемой мочи. При отсутствии

противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) сосудосуживающих средств. Для устранения блокады кальциевых каналов возможно внутривенное введение раствора кальция глюконата. Выведение валсартана и амлодицина при проведении гемодиализа маловероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов. Код АТХ: C09DB01.

Валодипн включает в себя два антигипертензивных соединения с дополнительными механизмами контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, а валсартан относится к классу блокаторов рецепторов ангиотензина II. Комбинация данных веществ обладает аддитивным антигипертензивным действием.

Амлодипин/Валсартан

Комбинация амлодипина и валсартана вызывает дозозависимое аддитивное снижение артериального давления во всем диапазоне терапевтических доз. Антигипертензивный эффект однократного приема комбинации сохраняется в течение 24 часов.

Плацебо-контролируемые исследования

Более 1400 пациентов с артериальной гипертензией получали амлодипин / валсартан один раз в день в двух плацебо-контролируемых исследованиях. В исследование были включены взрослые с легкой и умеренной несложненной эссенциальной гипертензией (среднее диастолическое артериальное давление сидя ≥ 95 и < 110 мм рт. ст.). Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском - сердечной недостаточностью, сахарным диабетом I типа и плохо контролируемым диабетом II типа, инфарктом миокарда или инсультом в течение одного года - были исключены.

Активно контролируемые исследования у пациентов, не отвечающих на монотерапию

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем в параллельных группах показало нормализацию артериального давления (диастолическое артериальное давление в сидячем положении < 90 мм рт. ст. в конце испытания) у пациентов, не получивших адекватного контроля с валсартаном 160 мг, в 75% случаев у пациентов, получавших амлодипин/валсартан 10 мг/160 мг, и 62% - у пациентов, получавших амлодипин/валсартан 5 мг/160 мг, по сравнению с 53% пациентами, оставшихся на лечении валсартаном 160 мг. Добавление амлодипина в дозе 10 мг и 5 мг приводило к дополнительному снижению систолического/диастолического артериального давления на 6,0 / 4,8 мм рт.ст. и 3,9/2,9 мм рт.ст. соответственно по сравнению с пациентами, которые принимали только валсартан 160 мг.

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем в параллельных группах показало нормализацию артериального давления (диастолическое артериальное давление в положении сидя < 90 мм рт. ст. в конце испытания) у пациентов, не получивших адекватного контроля АД с амлодипином в дозе 10 мг, у 78% пациентов, получавших амлодипин/валсартан 10 мг/160 мг, по сравнению с 67% пациентов, оставшихся на амлодипине 10 мг. Добавление валсартана в дозе 160 мг приводило к дополнительному снижению систолического/диастолического артериального давления на 2,9/2,1 мм рт.ст.

Комбинация амлодипин/валсартан также изучалась в активно контролируемом исследовании у 130 пациентов с гипертонической болезнью со средним диастолическим артериальным давлением в сидячем положении ≥ 110 мм рт. В этом исследовании (базовое артериальное давление 171/113 мм рт.ст.) схема приема амлодипина/валсартана с титрованием с 5 мг/160 мг до 10 мг/160 мг снижала артериальное давление сидя на 36/29 мм рт.ст. по сравнению с 32/28 мм

рт.ст. при схеме приема лизиноприла/гидрохлоротиазида с титрованием с 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

В двух долгосрочных проспективных исследованиях эффект амлодипина вальсартана сохранялся в течение более одного года. Резкое прекращение приема амлодипина/вальсартана не приводило к быстрому повышению артериального давления.

Возраст, пол, раса или индекс массы тела (≥ 30 кг/м², < 30 кг/м²) не влияли на эффект комбинации амлодипин/вальсартан.

Амлодипин/вальсартан изучался только у группы пациентов с артериальной гипертензией. Вальсартан был изучен у пациентов с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Амлодипин был изучен у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным заболеванием коронарной артерии.

Амлодипин

Компонент амлодипин препарата амлодипин/вальсартан ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в сердечную и сосудистую гладкую мышцу. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, что вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления.

Экспериментальные данные позволяют предположить, что амлодипин связывается с участками связывания дигидропиридина и с недибропиридина. Сократительные процессы сердечной мышцы и гладкой мускулатуры сосудов зависят от перемещения внеклеточного кальция в клетки через определенные ионные каналы.

После введения терапевтических доз препарата пациентам с гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, что приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается значительным изменением частоты сердечных сокращений или уровня катехоламинов в плазме при длительном приеме препарата.

Концентрация в плазме коррелирует с оказываемым эффектом как у молодых, так и у пожилых пациентов.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек терапевтические дозы амлодипина привели к снижению сосудистого сопротивления почек, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективному потоку кровотока почек без изменения фракции фильтрации или протеинурии.

Как и в случае применения других блокаторов кальциевых каналов, гемодинамические измерения сердечной функции в состоянии покоя и во время выполнения физических упражнений (или стимуляции) у пациентов с нормальной функцией желудочка, получавших амлодипин, наблюдалось небольшое увеличение сердечного индекса без значительного влияния на dP/dt или на конечное диастолическое давление или объем левого желудочка. При проведении гемодинамических исследований установили, что амлодипин не связан с отрицательным инотропным действием при введении в терапевтических дозах интактным животным и пациентам, а также пациентам при совместном введении с бета-блокаторами.

Амлодипин не изменяет синоатриальную узловую функцию или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных или пациентов. В клинических исследованиях, в которых амлодипин вводили в сочетании с бета-блокаторами пациентам с гипертензией или стенокардией, не наблюдалось нежелательного воздействия на электрокардиографические параметры.

Применение у пациентов с гипертензией

Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием «Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия для предотвращения сердечного приступа» (ALLHAT) для сравнения более новых методов лечения: при приеме амлодипина 2,5-10 мг / день (блокаторы кальциевых каналов) или лизиноприла 10-40 мг / день (ингибиторы АПФ) в качестве терапии первой линии по сравнению с терапией тиазидными диуретиками, хлорталидоном 12,5-25 мг / день при гипертензии легкой и умеренной степени.

В общей сложности 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы в группы лечения, проводилось их наблюдение в среднем в течение 4,9 лет. У пациентов отмечался по крайней мере один дополнительный фактор риска развития ишемической болезни сердца, в том числе: инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе (> 6 ме-

8961 - 2020

сяцев до включения в исследование) или наличие других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (в целом 51,5%), сахарного диабета 2 типа (36,1%), высокий уровень липопротеинов - холестерина <35 мг / дл или $<0,906$ ммоль / л (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная на основе описания электрокардиограммы или при выполнении эхокардиографии (20,9%), являлись активными курильщиками (21,9%).

Первичной конечной точкой являлась летальная ишемическая болезнь сердца или нелетальный инфаркт миокарда. Не наблюдалось значительной разницы в первичной конечной точке между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона: отношение риска (ОР) 0,98, ДИ 95% (0,90-1,07) $p = 0,65$. Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (компонент комбинированной конечной точки развития сердечно-сосудистых заболеваний) была значительно выше в группе приема амлодипина по сравнению с группой приема хлорталидона (10,2% против 7,7%, ОР 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$). Тем не менее, не наблюдалось значительной разницы в уровне смертности по любой причине между группами проведения терапии на основе амлодипина и проведения терапии на основе хлорталидона: ОР 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Валсартан

Валсартан представляет собой сильнодействующий и специфический блокатор рецепторов ангиотензина II, активный при пероральном применении. Он селективно воздействует на рецепторы подтипа AT1, которые отвечают за известные эффекты ангиотензина II. Следствием блокады AT1-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа AT2, что предположительно регулирует эффекты AT1-рецепторов. Валсартан не имеет агонистической активности в отношении AT1-рецепторов. Его родство к рецепторам подтипа AT1 примерно в 20000 раз больше, чем к рецепторам подтипа AT2.

Валсартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), известный также под названием кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции P, поэтому при приеме антагонистов ангиотензина II маловероятно развитие сухого кашля. Клинические исследования, в которых валсартан сравнивался с ингибитором АПФ, показали, что частота развития сухого кашля была достоверно ($p < 0,05$) меньше у больных, получавших валсартан по сравнению с больными, получавшими ингибитор АПФ (2,6 % против 7,9 % соответственно). В клинических исследованиях у пациентов с кашлем в анамнезе во время терапии ингибиторами АПФ сухой кашель отмечался у 19,5 % пациентов, переведенных на валсартан и 19,0 % пациентов, получавших тиазидные диуретики по сравнению с 68,5 % пациентов, получавших ингибитор АПФ ($p < 0,05$). Валсартан не связывается и не блокирует другие рецепторы гормонов или ионные каналы, которые, как известно, играют важную роль в регуляции процессов сердечно-сосудистой системы.

Введение валсартана пациентам с гипертензией приводит к снижению артериального давления без какого-либо влияния на частоту пульса.

У большинства пациентов после введения однократной пероральной дозы антигипертензивное действие препарата наступает в течение 2 часов, а максимальное снижение артериального давления достигается спустя 4-6 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов после введения дозы препарата. При приеме повторной дозы препарата максимальное снижение артериального давления при любой дозе обычно достигается в течение 2-4 недель и сохраняется при проведении длительной терапии.

Другие препараты: двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В рамках двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial [продолжающееся международное исследование, направленное на сравнение телмисартана в виде монотерапии и в комбинации с рамиприлом с учетом конечной точки]) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes [исследование нефропатии при сахарном диабете, проводимое Министерством по делам ветеранов])) проводилось изучение применения комбинации из ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

8961 - 2020

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, анамнез которых включал сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2-го типа, сопровождающийся признаками ишемического поражения органов-мишеней. Исследование VALLERION-D проводилось среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

В данных исследованиях не было продемонстрировано какое-либо значительное благоприятное воздействие на почечные и (или) сердечно-сосудистые исходы и показатель смертности, при этом наблюдался более высокий риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и (или) гипотензии по сравнению с монотерапией. Данные результаты также являются значимыми для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, учитывая их схожие фармакодинамические свойства.

Не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4).

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints [исследование применения алискирена при сахарном диабете с использованием конечных точек в виде сердечно-сосудистого и почечного заболевания]) было направлено на изучение пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также с хроническим заболеванием почек и (или) сердечно-сосудистым заболеванием, либо с двумя заболеваниями сразу. Исследование было завершено досрочно ввиду повышенного риска возникновения неблагоприятных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения и инсульт наблюдались чаще (в количественном отношении) в группе, получавшей алискирен, по сравнению с группой, получавшей плацебо, при этом нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), наблюдались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе, получавшей плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Линейность

Амлодипин и валсартан имеют линейную фармакокинетику.

Амлодипин/валсартан

После перорального введения амлодипина / валсартана пиковая концентрация амлодипина и валсартана в плазме достигается через 3 и 6-8 часов соответственно. Скорость и степень всасывания амлодипина, валсартана в фиксированной комбинации соответствуют показателям отдельных лекарственных форм.

Амлодипин

Всасывание

После перорального введения терапевтических доз амлодипина в отдельности пиковая концентрация амлодипина в плазме достигается через 6-12 часов. Была рассчитана абсолютная биодоступность и составила 64% - 80%. Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Распределение

Объем распределения составляет 21 л/кг. При проведении исследований in vitro амлодипина установили, что примерно 97,5% препарата в кровотоке связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Амлодипин обширно (приблизительно на 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение

Выведение амлодипина из плазмы проходит в два этапа с конечным периодом полувыведения примерно от 30 до 50 часов. Устойчивый уровень в плазме крови достигается после непрерывного применения препарата в течение 7-8 дней. Десять процентов исходного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

ВалсартанВсасывание

После перорального приема только одного валсартана пиковая концентрация лекарственного средства в плазме достигается через 2-4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. Употребление пищи обуславливает снижение экспозиции валсартана (о чем свидетельствует показатель AUC) приблизительно на 40 % и максимальной концентрации валсартана в плазме крови (C_{max}) приблизительно на 50 %, хотя спустя приблизительно 8 часов после введения дозы концентрации валсартана в плазме крови являются аналогичными в группе, получавшей препарат после еды, и группе, получавшей препарат натощак. Тем не менее, подобное снижение показателя AUC не сопровождается каким-либо клинически значимым снижением терапевтического эффекта, в связи с чем применение валсартана можно осуществлять независимо от приема пищи.

Распределение

Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет приблизительно 17 литров; данный показатель свидетельствует о том, что валсартан не распределяется в ткани в значительной степени. Валсартан активно связывается с белками сыворотки крови (94-97 %), главным образом, сывороточным альбумином.

Биотрансформация

Валсартан не биотрансформируется в значительной степени, поскольку лишь 20 % дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит был обнаружен в плазме крови в низкой концентрации (менее 10 % значения AUC валсартана). Данный метаболит является фармакологически неактивным.

Выведение

Валсартан демонстрирует мультиэкспоненциальную кинетику распада ($t_{1/2\alpha} < 1$ ч, $t_{1/2\beta}$ приблизительно 9 ч). Валсартан выводится преимущественно с фекалиями (около 83 % введенной дозы), а также с мочой (приблизительно 13 % введенной дозы), главным образом, в неизмененном виде. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет приблизительно 2 л/ч, а его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (приблизительно 30 % общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

Особые группы пациентовПациенты детского возраста (до 18 лет)

Отсутствуют фармакокинетические данные для педиатрической популяции.

Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

Время достижения пиковой концентрации амлодипина в плазме одинаково у молодых и пожилых пациентов. У пожилых пациентов клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, приводит к увеличению площади под кривой (AUC) и период полувыведения. Средняя системная площадь под кривой валсартана выше на 70% у пожилых людей, чем у молодых пациентов, поэтому соблюдать осторожность при увеличении дозировки препарата.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика амлодипина существенно не зависит от нарушения функции почек. Как и ожидалось для субстанции, почечный клиренс которой составляет лишь 30 % от общего плазменного клиренса, не наблюдалась какая-либо взаимосвязь между функцией почек и уровнем системной экспозиции валсартана.

Нарушение функции печени

Имеются ограниченные клинические данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снизился, в результате чего AUC увеличился примерно на 40-60%. В среднем, у пациентов с хроническим заболеванием печени легкой и средней степени (согласно значениям AUC) воздействие валсартана будет в два раза больше, чем у здоровых добровольцев (сгруппированных по возрасту, полу и массе тела). Следует соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями печени (см. разделы 4.2 и 4.3).

5.3 Доклинические данные о безопасности

Амлодипин/Валсартан

Побочные реакции, наблюдаемые в исследованиях на животных с возможной клинической значимостью, были следующими:

Гистопатологические признаки воспаления железистого желудка наблюдались у самцов крыс при воздействии примерно 1,9 (валсартана) и 2,6 (амлодипина) клинических доз 160 мг валсартана и 10 мг амлодипина. При более высоких воздействиях отмечались изъязвления и эрозия слизистой оболочки желудка как у самок, так и у самцов. Подобные изменения также наблюдались в группе, получавшей только валсартан (воздействие в 8,5–11,0 раз превышало клиническую дозу валсартана в 160 мг).

Повышенная частота и тяжесть почечной канальцевой базофилии/гиперпигментации, дилатации, а также воспаление интерстициальных лимфоцитов и артериолярная медиальная гипертрофия были обнаружены при воздействии 8–13 (валсартан) и 7–8 (амлодипин) клинических доз 160 мг валсартана и 10 мг амлодипина. Аналогичные изменения были обнаружены в группе с монотерапией валсартаном (воздействие в 8,5–11,0 раз превышало клиническую дозу валсартана в 160 мг).

В исследовании развития эмбриона и плода у крыс было отмечено увеличение числа расширенных мочеточников, деформаций грудины и неоссифицированных фаланг передней лапы при воздействии примерно 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) клинических доз 160 мг валсартана и 10 мг амлодипина. Расширение мочеточников было также обнаружено в группе с монотерапией валсартаном (воздействие в 12 раз превышало клиническую дозу валсартана в 160 мг). В этом исследовании продемонстрированы только небольшие признаки токсичности для матери (умеренное снижение массы тела). Предельная недействующая доза для развития эффектов наблюдалась при 3- (валсартан) и 4- (амлодипин) кратном клиническом воздействии (на основе AUC).

Для отдельных компонентов не было доказательств мутагенности, канцерогенности или канцерогенности.

Амлодипин

Репродуктивная токсикология

При проведении исследований репродуктивного периода на крысах и мышах было установлено удлинение периода беременности, удлинение продолжительности родов и снижение выживаемости потомства при введении препарата в дозировке, примерно в 50 раз превышающей максимальную рекомендованную дозировку для людей на основе мг / кг.

Снижение репродуктивной функции

Не наблюдалось влияния на репродуктивную функцию крыс, получавших амлодипин (у самцов в течение 64 дней и у самок в течение 14 дней до спаривания) в дозировке до 10 мг / кг / день (8 -кратная* максимальная рекомендуемая доза для человека 10 мг на мг / м²). В ходе проведения другого исследования на крысах, в котором самцам крыс вводили амлодипина бисилат в течение 30 дней в дозировке, сопоставимой с дозой для человека в пересчете на мг / кг, установили снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также снижение плотности сперматозоидов и количества зрелых сперматид и фолликулярных клеток яичка.

Канцерогенез, мутагенез

При изучении крыс и мышей, которым вводили амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрации, рассчитанной для получения ежедневной дозы 0,5, 1,25 и 2,5 мг / кг / день, не установили каких-либо признаков канцерогенности. Максимальная доза (для мышей, для крыс - в два раза выше* максимальной рекомендуемой клинической дозы 10 мг на мг / м²) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

При проведении исследований мутагенности не было выявлено эффектов, связанных с лекарственным средством на генном уровне или на уровне хромосом.

* Исходя из массы пациента 50 кг

Валсартан

Неклинические данные не показывают особой опасности для людей на основе обычных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для размножения и развития.

У крыс в результате введения препарата в дозах, токсичных для материнского организма (600 мг/кг/сут.), в течение последних дней периода беременности и лактации наблюдались более низкий показатель выживаемости и прироста массы тела, а также задержка развития (отливание ушной раковины и открытие ушного канала) у потомства (см. раздел 4.6). Данные дозы, использовавшиеся у крыс (600 мг/кг/сут.), приблизительно в 18 раз превышают максимальную рекомендованную дозу для человека, выраженную в мг/м² (расчеты основываются на пероральной дозе, составляющей 320 мг/сут., и массе тела пациента, составляющей 60 кг).

В доклинических исследованиях безопасности высокие дозы валсартана (200–600 мг/кг массы тела), вводившиеся крысам, обусловили снижение показателей красных кровяных телес (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), при этом наблюдались признаки изменения почечной гемодинамики (несколько повышенный уровень мочевины в плазме крови, а также гиперплазия почечных капилляров и базофилия у самцов). Данные дозы, использовавшиеся у крыс (200 и 600 мг/кг/сут.), приблизительно в 6 и 18 раз превышают максимальную рекомендованную дозу для человека, выраженную в мг/м² (расчеты основываются на пероральной дозе, составляющей 320 мг/сут., и массе тела пациента, составляющей 60 кг).

При использовании аналогичных доз у мартышек изменения были подобными, хотя и носили более тяжелую степень выраженности; в особенности это касается почек, изменения в которых достигли состояния нефропатии, включавшей повышенные уровни мочевины и креатинина.

У обоих видов также наблюдалась гипертрофия почечных юкстагломерулярных клеток. Полагалось, что все изменения были обусловлены фармакологическим действием валсартана, который вызывает длительную гипотензию, особенно у мартышек. Считается, что гипертрофия почечных юкстагломерулярных клеток не имеет какой-либо значимости при использовании терапевтических доз валсартана у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, повидон К25, натрия лаурилсульфат, маннит, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, Опалдрай 85F28751 II НР Белый (содержит поливиниловый спирт, частично гидролизованный, титана диоксид E171, макрогол, тальк), железа оксид желтый E172.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневатого-желтого цвета, с возможными темными вкраплениями, с фаской.

НД РБ
8961 - 2020
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневого - желтого цвета, с возможными темными вкраплениями.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светлого коричневого-желтого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг и 10 мг/160 мг

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/А/ПВХ/алюминиевая фольга).

3 или 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной коробке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг

14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/А/ПВХ/алюминиевая фольга).

2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг и 10 мг/160 мг

7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/А/ПВХ/алюминиевая фольга).

4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения: КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

Производитель: ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

