Склад

діючі речовини: амлодипін, валсартан;

1 таблетка по 10 мг/160 мг містить: амлодипіну бесилату 13,87 мг, що відповідає 10 мг амлодипіну, валсартану 160 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II Pink (гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), лактоза, моногідрат, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол), заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 10 мг/160 мг: таблетки овальної форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Код АТХ С09DB01.

Фармакодинаміка

Комбісарт містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів має адитивний антигіпертензивний ефект і знижує артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Амлодипін

Амлодипін інгібує трансмембранне проникнення іонів кальцію в гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну обумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску.

Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується по дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливі процеси серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію в ці клітини через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичних доз пацієнтам з артеріальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положеннях пацієнта лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною швидкості серцевих скорочень або рівнів катехоламінів у плазмі при тривалому застосуванні.

Ефект корелює з концентраціями в плазмі у молодих і літніх пацієнтів

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною функцією нирок терапевтичні дози амлодипіну призводять до зниження ренального судинного опору і підвищення рівня гломерулярної фільтрації, а також ефективного ниркового потоку плазми без змін фракції, що фільтрується, або протеїнурії.

Як і у випадку з іншими блокаторами кальцієвих каналів, вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні (або при ходьбі) у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, в цілому показали невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на dP/dt або на кінцевий діастолічний тиск або об'єм лівого шлуночка. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не виявляв негативного інотропного ефекту при застосуванні терапевтичних доз навіть при сумісному введенні з бета-блокаторами.

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності. При застосуванні амлодипіну у комбінації з бета-блокаторами у пацієнтів з есенціальною гіпертензією або стенокардією зміни показників електрокардіограми не відзначаються.

Спостерігалися позитивні клінічні ефекти амлодипіну у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангіографічно.

Валсартан

Валсартан є активним, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які є рідко поширеними і відповідають за ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT1-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT2-рецептори, що врівноважує ефект AT1-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової

активності агоніста відносно АТ1-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з АТ1-рецепторами, ніж з АТ2-рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Виходячи з відсутності впливу на АПФ та потенціювання активності брадикініну чи субстанції Р, застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II зазвичай не супроводжується кашлем. Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення внутрішньо разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4 - 6 годин.

Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення артеріальної гіпертензії або до інших побічних клінічних явищ.

Встановлено, що валсартан значно знижує рівень госпіталізації пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (NYHA класу II-IY). Більш значущий ефект досягався у пацієнтів, які не отримували інгібітори АПФ або бета-блокатори. Також встановлено, що валсартан знижував серцево-судинну смертність у клінічно стабільних пацієнтів з патологією лівого шлуночка або лівошлуночковою дисфункцією після інфаркту міокарда.

Валсартан/амлодипін

Комбінація амлодипіну і валсартану забезпечує дозозалежне адитивне зниження артеріального тиску у всьому інтервалі терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому разової дози комбінації зберігається протягом 24 годин.

Фармакокінетика

Лінійність

Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.

Амлодипін

Всмоктування. Після внутрішнього застосування терапевтичних доз амлодипіну окремо максимальна концентрація (Cmax) в плазмі крові досягається протягом 6-12 годин. Розрахована абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. У пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, приблизно 97,5 % циркулюючого препарату зв'язується з білками плазми.

Біотрансформація. Амлодипін інтенсивно (приблизно 90 %) метаболізується в печінці до неактивних метаболітів.

Виведення. Виведення амлодипіну з плазми двофазне, з періодом напіввиведення приблизно 30-50 годин. Рівноважні рівні в плазмі досягаються після постійного введення протягом 7-8 днів. 10 % початкового амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Валсартан

Всмоктування. Після прийому препарату внутрішньо Cmax валсартану в плазмі досягається протягом 2-4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Їжа знижує експозицію валсартану, як показує AUC (концентрація в плазмі - час), приблизно на 40 %, а Cmax – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану в плазмі однакова для групи, яка приймала препарат натще, і групи пацієнтів, яка приймала препарат після їди. Зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.

*Розподіл. Р*івноважний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, що вказує на те, що валсартан розподіляється в тканинах не інтенсивно. Валсартан міцно зв'язується з білками плазми (94-97 %), головним чином із сироватковим альбуміном.

Біотрансформація. Валсартан значною мірою не трансформується, оскільки тільки 20 % дози переходить у метаболіти. У плазмі в низьких концентраціях (менше 10 % AUC валсартану) ідентифікований гідроксиметаболіт, який фармакологічно неактивний.

Виведення. Для валсартану характерна багатоекспоненціальна кінетика виведення (час напіввиведення T1/2a < 1 години і T1/2b приблизно 9 годин). Валсартан виводиться, головним чином в незміненому стані з калом (приблизно

83 % дози) і сечею (близько 13 % дози). Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану в плазмі становить приблизно 2 л/год, а його ренальний кліренс приблизно 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Валсартан/амлодипін

Після перорального застосування лікарського засобу Комбісарт Cmax валсартану і амлодипіну в плазмі крові досягається за 3 і 6-8 годин відповідно. Швидкість і ступінь всмоктування препарату еквівалентні біодоступності валсартану та амлодипіну при призначенні в окремих таблетках.

Особливі популяції

Діти

Дані про фармакокінетику препарату у дітей відсутні.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років)

Час досягнення Cmax амлодипіну в плазмі крові приблизно однаковий у пацієнтів молодшого віку і пацієнтів літнього віку. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що призводить до зростання AUC і подовження періоду напіввиведення. Середня системна AUC валсартану в осіб літнього віку на 70 % вища, ніж у пацієнтів молодшого віку, тому необхідно дотримуватися обережності при підвищенні дози.

Ниркова недостатність

Порушення функції нирок істотно не впливають на фармакокінетику амлодипіну. Щодо сполуки, нирковий кліренс якої становить лише 30 % загального плазмового кліренсу, кореляції між станом функції нирок і системною експозицією валсартану не відзначалося.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з печінковою недостатністю знижується кліренс амлодипіну, що призводить до підвищення AUC приблизно на 40-60 %. У пацієнтів із легкими і помірними хронічними захворюваннями печінки експозиція валсартану (визначена за значеннями AUC) в середньому вдвічі перевищує таку у здорових добровольців (відібрані за віком, статтю та масою тіла). Пацієнти, які мають захворювання печінки, повинні бути обережними при застосуванні препарату.

Показання

Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном.

Протипоказання

Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз;
- тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мг/хв/ 1,73 м2); також препарат протипоказаний пацієнтам, які перебувають на діалізі;
- супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м2);
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- тяжка гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Міжлікарські взаємодії

Дослідження міжлікарських взаємодій препарату Комбісарт з іншими лікарськими засобами не проводились.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інші гіпотензивні препарати

Часто застосовувані гіпотензивні препарати (наприклад альфа-блокатори, діуретики) та інші лікарські засоби, які можуть викликати появу гіпотензивних небажаних явищ (наприклад трициклічні антидепресанти, альфа-блокатори, що застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози), можуть посилювати гіпотензивну дію комбінації.

Взаємодії, що пов’язані з амлодипіном

Супутнє застосування не рекомендоване

Грейпфрут або грейпфрутовий сік

Не рекомендується застосування амлодипіну із грейпфрутовим соком або із грейпфрутом, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність препарату може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інгібітори CYP3A4

Супутнє застосування амлодипіну з більш чи менш потужними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеази, азоловими протигрибковими препаратами, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного посилення системного впливу амлодипіну. Клінічні прояви таких фармакокінетичних змін можуть бути посиленими у пацієнтів літнього віку. Можуть бути необхідними клінічний моніторинг та корекція доз.

Індуктори CYP3A4 (протисудомні препарати (наприклад карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцин, звіробій звичайний (Hypericum perforatum)

Немає досліджень щодо ефектів індукторів CYP3A4 на амлодипін. Супутнє застосування індукторів CYP3A4 (наприклад рифампіцину, Hypericum perforatum) може призвести до зниження концентрації амлодипіну в плазмі крові. Рекомендується з обережністю застосовувати амлодипін з індукторами CYP3A4.

Симвастатин

Багаторазове застосування доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг для пацієнтів, що застосовують амлодипін.

Дантролен (інфузії)

Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до розвитку злоякісної гіпертермії та при лікуванні злоякісних гіпертермій.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інші

Амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, діоксину, варфарину або циклоспорину.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Супутнє застосування не рекомендоване

Літій

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан, відзначалося оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і його токсичності. Супутнє застосування валсартану і літію не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації необхідне, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові. Ризик підвищення токсичності літію може бути надалі підвищений при сумісному застосуванні з Комбісартом та діуретиками.

Калієві добавки, калійзберігаючі діуретики, сольові замінники, що містять калій, або інші препарати, які можуть підвищувати рівень калію

Якщо лікарські засоби, що впливають на калієві канали, призначають у комбінації з валсартаном, слід передбачити частий контроль вмісту калію у плазмі.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота (> 3 г/день) і неселективні НПЗП

При супутньому застосуванні антагоністів ангіотензину II і НПЗП можливе послаблення гіпотензивної дії. Також супутнє застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗП може підвищувати ризик погіршення ниркових функцій та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендується контролювати стан функції нирок, а також забезпечувати належний рівень рідини в організмі пацієнта.

Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)

Валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.

Подвійна блокада РААС з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном

Подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, АРА чи аліскірену призводить до збільшення частоти виникнення таких небажаних явищ, як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), у порівнянні з лікуванням одним лікарським засобом, що впливає на РААС. Тому супутнє застосування АРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м2).

Інші

При монотерапії валсартаном не встановлені клінічно значущі лікарські взаємодії з такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Особливості застосування

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію і/або об'єму циркулюючої крові

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (0,4 %) спостерігалася надмірна гіпотензія. У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиновою системою (зі зниженим вмістом натрію і/або об'ємом та у разі одержання високих доз діуретиків), які приймають блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендована корекція цього стану перед застосуванням лікарського засобу Комбісарт або ретельне медичне спостереження на початку терапії.

При виникненні артеріальної гіпотензії при застосуванні лікарського засобу Комбісарт пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Після стабілізації артеріального тиску можна продовжити лікування.

Гіперкаліємія

Слід з обережністю проводити одночасне лікування калієвими добавками, калійзберігаючими діуретиками, сольовими замінниками, що містять калій, або іншими препаратами, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин та ін.), а також передбачити частий контроль вмісту калію.

Стеноз ниркової артерії

Лікарський засіб Комбісарт слід застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки, оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.

Трансплантація нирки

Досвід безпечного застосування лікарського засобу Комбісарт пацієнтам з недавно перенесеною трансплантацією нирки відсутній.

Порушення функції печінки

Валсартан виводиться, головним чином, в незміненому стані з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та показник AUC (концентрація в плазмі - час) вищий у пацієнтів з порушенням функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Особлива обережність необхідна при застосуванні лікарського засобу Комбісарт пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня або обструктивними захворюваннями жовчного міхура.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня (ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м2) корекція дози не потрібна. При помірних порушеннях ниркових функцій рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м2).

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не слід приймати антагоніст ангіотензину II валсартан, оскільки їх ренін-ангіотензинова система порушена у зв'язку з основним захворюванням.

Ангіоневротичний набряк

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що можуть призвести до обструкції дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика, спостерігалися у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Застосування лікарського засобу Комбісарт слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

Серцева недостатність/стан після перенесеного інфаркту міокарда

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у чутливих пацієнтів можливі порушення функцій нирок. У пацієнтів з тяжкою серцевою

недостатністю, у яких функції нирок можуть залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністів рецепторів ангіотензину спричиняло розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гострої ниркової недостатності та/або смерті. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану. Пацієнтам з серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда слід оцінювати функцію нирок.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних випадків.

Стеноз аорти і мітрального клапана

Як і при лікуванні іншими вазодилататорами, особливо обережними повинні бути пацієнти, у яких констатований стеноз мітрального клапана або виражений стеноз аорти невисокого ступеня.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують дані, що сумісне застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому не рекомендується проводити подвійну блокаду РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену.

Якщо подвійна блокада є абсолютно необхідною, її слід проводити виключно під наглядом спеціаліста зі здійсненням частого ретельного моніторингу функції нирок, концентрацій електролітів та артеріального тиску. Не слід сумісно застосовувати інгібітори АПФ та АРА пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Застосування лікарського засобу Комбісарт не вивчалось у пацієнтів з іншими захворюваннями, крім артеріальної гіпертензії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

У пацієнтів, що застосовують лікарський засіб Комбісарт, може виникати запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботі з потенційно небезпечними механізмами.

Амлодипін може слабко або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчувають запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їх реакція може порушуватися.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після експозиції інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності не були переконливими; проте невелике зростання ризику виключати не можна. Хоча дані контрольованих епідеміологічних досліджень антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ) відсутні, подібний ризик може виникати при застосуванні препаратів цього класу.

Застосування АРАІІ в другому і третьому триместрі, як відомо, призводить до токсичної дії на плід людини (зниження ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

У разі якщо АРАІІ застосовували починаючи з другого триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та кісток черепа плода.

Немовлята, матері яких приймали АРАІІ, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії.

Період годування груддю

Оскільки інформація про застосування лікарського засобу Комбісарт у період годування груддю відсутня, препарат не рекомендується застосовувати в період годування груддю; бажано застосовувати альтернативні препарати з вивченим профілем безпеки, особливо в разі годування груддю новонароджених або недоношених дітей.

Фертильність

Клінічні дослідження впливу на фертильність не проводилися.

Спосіб застосування та дози

Пацієнти, у яких артеріальний тиск неадекватно регулюється монопрепаратами амлодипіну або валсартану, можуть бути переведені на комбіновану терапію лікарським засобом Комбісарт. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Таблетки Комбісарт можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується приймати Комбісарт, запиваючи його невеликою кількістю води.

Пацієнтів, які приймають валсартан і амлодипін окремо, можна перевести на Комбісарт, який містить ті ж самі дози компонентів.

Перед переходом на комбінацію фіксованих доз рекомендується індивідуальний підбір дози за компонентами (тобто амлодипіну і валсартану). У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість безпосередньої заміни монотерапії на комбінацію фіксованими дозами.

Максимальна добова доза препарату Комбісарт – 2 таблетки по 5 мг/160 мг або 1 таблетка по10 мг/160 мг (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану).

Дозування для окремих груп пацієнтів

Порушення функції нирок

Лікарський засіб Комбісарт протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. У пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного ступеня рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.

Супутнє застосування лікарського засобу Комбісарт з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м2).

Цукровий діабет

Супутнє застосування лікарського засобу Комбісарт з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

Порушення функції печінки

Лікарський засіб Комбісарт протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

З обережністю слід застосовувати Комбісарт пацієнтам з порушеннями функції печінки або обструктивними захворюваннями жовчних шляхів. Рекомендації з дозування амлодипіну пацієнтам з легким чи помірним порушенням функції печінки не розроблені.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років)

Для літніх пацієнтів рекомендовані звичайні дози препарату.

Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату пацієнтам літнього віку.

Педіатричні популяції

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Комбісарт дітям (віком до 18 років) не досліджена. Дані відсутні.

Діти

Дослідження лікування цим лікарським засобом дітей (віком до 18 років) не проводилося. Тому до отримання більш повної інформації Комбісарт не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування

Симптоми

Дотепер відсутній досвід передозування лікарським засобом Комбісарт. Основним симптомом передозування валсартану, ймовірно, є виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призвести до наростаючої периферичної вазодилатації і, ймовірно, до рефлекторної тахікардії. Наявні дані про значну і потенційно пролонговану системну гіпотензію, аж до шоку і летального наслідку.

Лікування

Якщо препарат прийнято нещодавно, слід викликати блювання або промити шлунок. Всмоктування амлодипіну значно знижується при застосуванні активованого вугілля відразу ж або впродовж двох годин після прийому амлодипіну.

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням лікарським засобом Комбісарт, вимагає активної підтримки стану серцево-судинної системи, включаючи частий контроль серцевої і дихальної функцій,

підйом нижніх кінцівок пацієнта, увагу до об'єму циркулюючої рідини і сечовипускання. Для відновлення судинного тонусу і артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальний препарат при відсутності протипоказань для його застосування. При стійкому зниженні артеріального тиску, яке є наслідком блокади кальцієвих каналів, може бути доцільним внутрішньовенне введення кальцію глюконату.

Виведення валсартану і амлодипіну за допомогою гемодіалізу малоймовірне.

Побічні реакції

Під час застосування препарату можливе виникнення таких побічних реакцій:

- *з боку імунної системи:* гіперчутливість;
- *з боку органів зору:* порушення зору, ослаблення зору;
- *з боку психіки:* збудження;
- *з боку нервової системи:* головний біль, порушення координації, запаморочення, сонливість, постуральне запаморочення, парестезія;
- *з боку органів слуху і лабіринту*: запаморочення, шум у вухах;
- *з боку серця:* тахікардія, відчуття серцебиття, непритомність;
- *з боку судинної системи:* ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія;
- *з боку дихальної системи:* кашель, біль у горлі і гортані;
- *з боку харчування та метаболізму*: гіпокаліємія, анорексія, гіперкальціємія, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіпонатріємія;
- *з боку травної системи*: абдомінальний дискомфорт та біль у верхніх ділянках живота, запор, діарея, нудота, сухість у роті;
- *з боку шкіри і підшкірних тканин:* висипання, еритема, підвищена пітливість, кропив'янка, екзантема, свербіж;
- *з боку кістково-м’язової системи*: припухлість суглобів, біль у спині, артралгія, м'язові судоми, відчуття тяжкості;
- *з боку нирок і сечовидільної системи*: прискорене сечовипускання, підвищене виділення сечі;
- *з боку репродуктивної системи*: порушення еректильної функції;
- *загальні порушення*: набряки, набряк м’яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, припливи, астенія, гіперемія;
- *інфекції*: назофарингіт, грип.

Додаткова інформація щодо комбінації

Периферичний набряк, відомий побічний ефект амлодипіну, у пацієнтів, які застосовували комбінацію амлодипін/валсартан, в цілому відзначався з меншою

частотою, ніж на тлі застосування амлодипіну окремо.

Додаткова інформація щодо компонентів препарату

Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні лікарського засобу Комбісарт, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень.

Побічні реакції, характерні для амлодипіну

Блювання, нудота, алопеція, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, абдомінальний біль, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, сечові порушення, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, шум в вухах, зміни настрою (включаючи занепокоєння), міалгія, м’язові судоми, припухлість щиколотки, периферична нейропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, алергічні реакції, ангіоневротичний набряк, набряк Квінке, мультиформна еритема, безсоння, депресія, сплутаність свідомості, непритомність, запаморочення, сонливість, тремор, дисгевзія, гіпостезія, порушення зору (включаючи диплопію), зміна забарвлення шкіри, гіпергідроз, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість, збільшення або зменшення маси тіла, жовтяниця, кропив’янка, пурпура, екзантема, свербіж; відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому, підвищення рівнів ферментів печінки (зазвичай пов’язані з холестазом), біль у грудній клітці, відчуття серцебиття, гіпертонія, аритмія, інфаркт міокарда (включаючи брадикардію, вентрикулярну тахікардію та фібриляцію передсердь).

Побічні реакції, характерні для валсартану

Зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25° С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.