Состав

действующие вещества: валсартан и амлодипина бесилат;

1 таблетка содержит амлодипина бесилат (в пересчете на 100% безводное вещество) - 6,94 мг, что эквивалентно амлодипина - 5 мг валсартана (в пересчете на 100% безводное вещество) - 160 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

оболочка для таблеток 5 мг/160 мг: Opadry ИИ 85F 220 088 Yellow (поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 5 мг/160 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, желто-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина II. Код АТХ C09D B01.

Фармакодинамика

Амлодипин содержит два антигипертензивных компонента с дополнительными механизмами контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, а валсартан - к классу антагонистов ангиотензина II. Комбинация этих ингредиентов имеет аддитивный антигипертензивный эффект, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности.

Амлодипин.

Амлодипин ингибирует трансмембранное проникновение ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого

сопротивления и снижению артериального давления. Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается по дигидропиридиновым и негидропиридиновым местам связи. Сократительные процессы сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависят от прохождения внеклеточного кальция в эти клетки через специфические ионные каналы.

После введения терапевтических доз пациентам с артериальной гипертензией амлодипин вызывает вазодилатацию, что приводит к снижению артериального давления в положениях лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается существенным изменением скорости сердечных сокращений или уровней катехоламинов в плазме при длительном применении.

Эффект коррелирует с концентрациями в плазме у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек терапевтические дозы амлодипина приводят к снижению ренального сосудистого сопротивления и уровня клубочковой фильтрации, а также эффективного почечного потока плазмы без изменений фракции, фильтруется, или протеинурии.

Как и в случае с другими блокаторами кальциевых каналов, измерения гемодинамики сердечной функции в покое и при нагрузке (или при ходьбе) у пациентов с нормальной функцией желудочков, пролеченных амлодипином, в целом показали небольшое повышение сердечного индекса без существенного влияния на dP/dt или на конечное диастолическое давление или объем левого желудочка. В гемодинамических исследованиях амлодипин не проявлял отрицательного инотропного эффекта при применении в терапевтических дозах в интактных животных и людей, даже при совместном введении с бета-блокаторами людям.

Амлодипин не изменяет функцию синусно-предсердного узла или предсердно-желудочковой проводимости у здоровых животных или человека. В клинических исследованиях, в которых амлодипин применяли в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией, изменений показателей электрокардиограммы не было отмечено.

Наблюдались положительные клинические эффекты амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ишемической болезнью, была подтверждена ангиографически.

Применение пациентам с артериальной гипертензией

При исследовании антигипертензивной и гиполипидемической терапии предупреждения сердечного приступа при легкой и умеренной артериальной гипертензии у пациентов с имеющимся хотя бы по одному дополнительным фактором риска развития ишемической болезни сердца с применением амлодипина (в дозе 2,5-10 мг в сутки) или с применением лизиноприла (в дозе 10-40 мг в сутки) в качестве первой линии терапии по сравнению с применением тиазидного диуретика хлорталидона (в дозе 12,5-25 мг в сутки), было обнаружено, что значимых различий в количестве случаев ишемической болезни сердца с летальным исходом или инфаркта миокарда без летального исхода не наблюдалось. Количество случаев развития сердечной недостаточности была значимо больше в группе применения амлодипина по сравнению с группой хлорталидона. Однако не было отмечено значимых различий по показателю летальности по всем причинам между группами применения амлодипина и хлорталидона.

Валсартан.

Валсартан является активным, мощным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT1, которые редко и ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT1-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT2-рецепторы, уравнивает эффект AT1-рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной активности агониста относительно AT1-рецепторов и имеет намного большую (примерно в 20000 раз) родство с AT1-рецепторами, чем с AT2-рецепторами.

Валсартан не ингибирует АПФ, известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Исходя из отсутствия влияния на АПФ и потенцирование активности брадикинина или субстанции P, применение антагонистов рецепторов ангиотензина II обычно не сопровождается кашлем. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно меньше у пациентов, валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ. У пациентов, ранее получавших лечение ингибитором АПФ, развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19% случаев, тогда как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые, как известно, играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Назначение препарата пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после назначения внутрь разовой дозы препарата начало антигипертензивной активности отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 часов.

Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При регулярном применении препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапная отмена валсартана не влечет к восстановлению артериальной гипертензии или к другим побочным клиническим явлениям.

Установлено, что валсартан значительно снижает уровень госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (NYHA класса II-IV). Более значимый эффект достигался у пациентов, не получавших ингибиторы АПФ или бета-блокаторы. Также установлено, что валсартан снижал сердечно-сосудистую летальность у клинически стабильных пациентов с патологией левого желудочка или левожелудочковой дисфункцией после инфаркта миокарда.

Согласно данным исследований не следует совместно применять ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензиногена (АРА) пациентам с диабетической нефропатией, поскольку установлен повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии. При изучении целесообразности дополнительной терапии алискиреном к терапии АПФ/АРА у пациентов с сахарным диабетом II типа и хронической болезнью почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или сочетанием обоих был установлен повышенный риск возникновения осложнения терапии, развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений особого значения (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) при использовании алискиреном.

Валсартан/амлодипин.

Комбинация амлодипина и валсартана обеспечивает дозозависимое аддитивное снижение артериального давления во всем интервале терапевтических доз. Гипотензивное действие после приема разовой дозы комбинации сохраняется в течение 24 часов.

Комбинацию валсартан/амлодипин изучали в исследованиях с участием пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией легкой или умеренной

степени, кроме пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений. Была установлена нормализация артериального давления у пациентов, артериальное давление которых не контролировали должным образом с помощью монотерапии валсартаном в дозе 160 мг. Артериальное давление нормализовалось у 75% пациентов, получавших 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана, у 62% пациентов, получавших 5 мг/160 мг амлодипина/валсартана по сравнению с 53% пациентов, получавших 160 мг валсартана. Добавление 10 мг и 5 мг амлодипина приводило дополнительное снижение систолического/диастолического давления по сравнению с пациентами, которые применяли только 160 мг валсартана.

При добавлении валсартана установлена нормализация артериального давления у пациентов, артериальное давление которых не контролировали должным образом с помощью монотерапии амлодипином в дозе 10 мг. Артериальное давление нормализовалось у 78% пациентов, получавших 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана по сравнению с 67% пациентов, которые продолжали применять только 10 мг амлодипина. Добавление 160 мг валсартана приводило дополнительное снижение систолического/диастолического давления по сравнению с пациентами, которые применяли только 10 мг амлодипина.

Комбинация амлодипина/валсартана от 5 мг/160 мг до 10 мг/160 мг у больных эссенциальной гипертензией более выражено снижает устойчивое артериальное давление по сравнению со схемой дозирования лизиноприла/гидрохлоротиазида от 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

Было доказано, что эффект комбинации валсартана/амлодипина сохранялся более 1 года. Внезапная отмена препарата не приводила к быстрому повышению артериального давления.

У пациентов, у которых артериальное давление адекватно контролируется амлодипином, при неприемлемых отеках комбинированная терапия может обеспечить аналогичный контроль АД при уменьшении отеков.

Есть данные, что возраст, пол, расовая принадлежность и индекс массы тела (≥ 30 кг/м², <30 кг/м²) не влияют на клинический ответ при применении комбинации валсартана/амлодипина.

Исследование комбинации валсартана/амлодипина с участием пациентов других популяций, кроме больных артериальной гипертензией, не проводили. Существуют исследования валсартана с участием пациентов с сердечной недостаточностью и в постинфарктном периоде. Проведенные исследования амлодипина с участием пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденной

ишемической болезнью сердца.

Фармакокинетика

Линейность.

Валсартан и амлодипин проявляют линейность фармакокинетики.

Амлодипин.

Всасывание. После приема терапевтических доз амлодипина отдельно максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 6-12 часов. Рассчитанная биодоступность составляет от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях амлодипина *in vitro* доказано, что у пациентов, больных эссенциальной гипертензией, примерно 97,5% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы.

Метаболизм. Амлодипин интенсивно (около 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение. Выведение амлодипина из плазмы двухфазное, с периодом полувыведения около 30-50 часов. Равновесные уровни в плазме крови достигается после постоянного введения в течение 7-8 дней. 10% первоначального амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

Валсартан.

Всасывание. После приема внутрь максимальная концентрация валсартана в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Средняя величина биодоступности препарата составляет 23%. Пища снижает экспозицию, как показывает AUC (концентрация в плазме - время), валсартана примерно на 40%, а максимальная концентрация - на 50%, хотя через 8 часов после применения концентрация валсартана в плазме одинакова для группы, принимавшей препарат натощак, и группы пациентов, которая принимала препарат после еды. Снижение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Равновесный объем распределения валсартана после внутривенного введения составляет около 17 л, что указывает на то, что

валсартан распределяется в тканях неинтенсивно. Валсартан прочно связывается с белками плазмы (94-97%), главным образом из альбумином.

Метаболизм. Валсартан в значительной степени не трансформируется, поскольку только 20% дозы переходит в метаболиты. В плазме в низких концентрациях (менее 10% AUC валсартана) идентифицирован гидроксиметаболит, который фармакологически неактивен.

Выведение. Для валсартана характерна многоэкспоненциальная кинетика выведения (период полувыведения $T_{1/2a} < 1$ час и $T_{1/2b}$ примерно 9 часов). Валсартан выводится главным образом в неизменном виде с калом (примерно 83% дозы) и мочой (около 13% дозы). После введения клиренс валсартана в плазме составляет примерно 2 л/ч, а его ренальный клиренс - около 0,62 л/ч (примерно 30% общего клиренса). Период полувыведения валсартана - 6 часов.

Валсартан/амлодипин.

После перорального применения Амлосартана максимальная концентрация валсартана и амлодипина в плазме крови достигается через 3 и 6-8 ч соответственно. Скорость и степень всасывания Амлосартана эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при назначении в отдельных таблетках.

Особые популяции.

Дети

Данные о фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови примерно одинаков у пациентов младшего возраста и пациентов пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к росту AUC и удлинению периода полувыведения. Средняя системная AUC валсартана у лиц пожилого возраста на 70% выше, чем у пациентов более молодого возраста, поэтому необходимо соблюдать осторожность при повышении дозы.

Почечная недостаточность.

Нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось применительно к соединения, почечный клиренс которой составляет лишь 30% общего клиренса, корреляции между состоянием функции почек и системной экспозицией валсартана не

отмечалось.

Нарушение функции печени.

У пациентов с печеночной недостаточностью снижается клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC примерно на 40-60%. В среднем у пациентов с легкими и умеренными хроническими заболеваниями печени экспозиция (определенная по значениям AUC) валсартана в среднем вдвое превышает таковую у здоровых добровольцев (отобранных по возрасту, полу и массой тела). Пациенты, имеющие заболевания печени, должны соблюдать осторожность при применении препарата.

Показания

Эссенциальная гипертензия у взрослых пациентов, артериальное давление которых не регулируется с помощью монотерапии амлодипином или вальсартаном.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активной субстанции, производных дигидропиридина или к любой из вспомогательных веществ препарата.

Тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени или холестаза.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов АПФ (АПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

Беременным и женщинам, планирующим беременность (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Тяжелая гипотензия.

Шок (включая кардиогенный шок).

Обструкция выводного тракта левого желудочка (например гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты тяжелой степени).

Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Взаимодействия, общие для комбинации

Исследование взаимодействия препарата Амлосартан с другими лекарственными средствами не проводилось.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными

Другие гипотензивные препараты

Часто применяемые гипотензивные препараты (например альфа-блокаторы, диуретики) и другие лекарственные средства, которые могут привести к появлению гипотензивных нежелательных явлений (например трициклические антидепрессанты, альфа-блокаторы, применяемые для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы), могут усиливать гипотензивное действие комбинации.

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Одновременное применение не рекомендуется

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Не рекомендуется применение амлодипина с грейпфрутовым соком или с грейпфрутом, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может быть увеличена, что приведет к усилению гипотензивного эффекта препарата.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными

Ингибиторы СYP3A4

Одновременное применение амлодипина с более или менее мощными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторами протеазы, азоловыми противогрибковыми, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к усилению системного влияния амлодипина. Клинические проявления таких фармакокинетических изменений могут быть усиленными у пациентов пожилого возраста. Могут потребоваться клинический мониторинг и коррекция доз.

Индукторы СYP3A4 (противосудорожные препараты (например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой

продырявленный (Hypericum perforatum)

Нет исследований по эффектам индукторов CYP3A4 на амлодипин. Одновременное применение индукторов CYP3A4 (например рифампицина, *Hypericum perforatum*) может привести к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Рекомендуется с осторожностью применять амлодипин с индукторами CYP3A4.

Симвастатин

Множественное применение доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением одного симвастатина. Рекомендуется снижать дозу симвастатина до 20 мг для пациентов, принимающих амлодипин.

Дантролен (инфузии)

У животных наблюдались летальные случаи вентрикулярных фибрилляций и кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и дантролена в. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, склонным к развитию злокачественной гипертермии и при лечении злокачественных гипертермий.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными

Другие

В ходе клинических исследований амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, диоксина, варфарина или циклоспорина.

Взаимодействия, связанные с вальсартаном

Одновременное применение не рекомендуется

Литий

При одновременном применении лития с ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, отмечалось обратимое повышение сывороточных концентраций лития и его токсичности. Одновременное применение валсартана и лития не рекомендуется. Если же применение такой комбинации необходимо, следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови. Риск повышения токсичности лития может быть в дальнейшем повышен при совместном применении с Амлосартаном и

диуретиками.

Калиевые добавки, калийсберегающие диуретики, солевые заменители, содержащие калий, или другие препараты, которые могут повышать уровень калия

Если лекарственные средства, влияющие на калиевые каналы, назначают в сочетании с валсартаном, следует предусмотреть регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота (> 3 г/сут) и неселективные НПВП

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВП возможно ослабление гипотензивного действия. Также одновременное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП может повышать риск ухудшения функции почек и уровня калия в сыворотке крови. Поэтому в начале лечения рекомендуется контролировать состояние функции почек, а также обеспечивать надлежащий уровень жидкости в организме пациента.

Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир)

Результаты исследований *in vitro* с тканью печени человека показали, что валсартан является субстратом печеночного переносчика накопления OATP1B1 и печеночного эфлюксного переносчика MRP2. Одновременное применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир) могут увеличивать системную экспозицию валсартана.

Двойная блокада РААС с АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном

Результаты клинических исследований показали, что двойная блокада РААС при комбинированном применении ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как гипотензия,

гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с лечением одним лекарственным средством, влияющим на РААС. Поэтому одновременное применение АРА, включая

валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

Другие

При монотерапии валсартаном не установлены клинически значимые лекарственные взаимодействия с такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Особенности применения

Безопасность и эффективность амлодипина при лечении гипертонического криза не установлены.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови.

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией наблюдалась чрезмерная гипотензия при лечении комбинацией валсартана/амлодипина в рамках плацебо-контролируемых исследований. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системы (с пониженным содержанием натрия и/или объемом и в случае получения высоких доз диуретиков), которые принимают блокаторы ангиотензин-рецепторов, может возникать симптоматическая гипотензия. Рекомендуемая коррекция этого состояния перед применением Амлосартана или тщательное медицинское наблюдение в начале терапии.

При возникновении артериальной гипотензии при применении Амлосартана пациента следует положить на спину и при необходимости провести инфузию физиологического раствора. После стабилизации артериального давления можно продолжить лечение.

Гиперкалиемия.

Следует с осторожностью проводить одновременное лечение калиевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, солевыми заменителями, содержащих калий, или другими препаратами, которые могут повышать уровень калия (гепарин и др.), А также предусмотреть регулярный контроль содержания калия.

Стеноз почечной артерии.

Амлосартан следует применять с осторожностью у гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом

единственной почки, поскольку уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови могут увеличиваться.

Трансплантация почки.

Опыт безопасного применения Амлосартана пациентам с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Нарушение функции печени.

Валсартан выводится главным образом в неизменном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется и показатель AUC (концентрация в плазме - время) выше у пациентов с повреждениями функции печени рекомендации по дозировкам не установлены. Особая осторожность необходима при применении Амлосартана пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени или обструктивными заболеваниями желчного пузыря.

Максимальная рекомендованная доза для пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени без холестаза составляет 80 мг валсартана.

Нарушение функции почек.

Пациентам с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы не требуется. При умеренных нарушениях функции почек рекомендуется контролировать уровень калия и креатинина в крови.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Первичный гиперальдостеронизм.

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует принимать антагонист ангиотензина II валсартан, поскольку их ренин-ангиотензиновой системы нарушена в связи с основным заболеванием.

Ангионевротический отек.

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовой щели, которые могут привести к обструкции дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или языка, наблюдались у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ (АПФ). Применение Амлосартана следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке повторное применение не

рекомендуется.

Сердечная недостаточность/после перенесенного инфаркта миокарда

Вследствие угнетения ренин-ангиотензин-у чувствительных пациентов возможны нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функции почек могут зависеть от активности ренин-ангиотензин-, применение ингибиторов АПФ (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина вызывало развитие олигурии и/или прогрессирующей азотемии, а также (в редких случаях) острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. Подобные результаты отмечались при применении валсартана. Пациентам с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда следует оценивать функцию почек.

В исследовании амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического происхождения класса III и IV по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше по сравнению с таковой при применении плацебо, однако не было значительной разницы в появлении или ухудшении сердечной недостаточности. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летальных исходов.

Стеноз аорты и митрального клапана

Как и при лечении другими вазодилататорами, особенно осторожными должны быть пациенты, у которых констатирован стеноз митрального клапана или выраженный стеноз аорты невысокой степени.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют данные, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому не рекомендуется проводить двойную блокаду РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном.

Если двойная блокада является абсолютно необходимым, ее следует проводить исключительно под наблюдением специалиста с осуществлением частого тщательного мониторинга функции почек, концентрации электролитов и артериального давления. Не следует совместно применять ингибиторы АПФ и АРА пациентам с диабетической нефропатией.

Применение комбинации валсартана/амлодипин не изучали у пациентов с другими заболеваниями, кроме артериальной гипертензии.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

У пациентов, принимающих Амлосартан, может возникать головокружение или ощущение слабости после приема препарата, поэтому они должны учитывать это при управлении автотранспортом и работе с потенциально опасными механизмами.

Амлодипин может слабо или умеренно влиять на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. Если пациенты при применении амлодипина испытывают головокружение, головная боль, усталость или тошноту, их реакция может нарушаться.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Данные эпидемиологических исследований риска тератогенности после экспозиции ингибиторов АПФ в I триместре беременности не были убедительными; однако небольшой рост риска исключать нельзя. Хотя данные контролируемых эпидемиологических исследований антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) отсутствуют, подобный риск может возникать при применении препаратов этого класса.

Экспозиция АРАII во II и III триместре, как известно, оказывает токсическое действие на плод человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

В случае если АРАII применяли начиная со II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Младенцы, матери которых принимали АРАII, должны находиться под тщательным наблюдением на случай развития артериальной гипотензии.

Период кормления грудью

Поскольку информация о применении комбинации валсартана/амлодипина в период кормления грудью отсутствует, препарат не рекомендуется применять в период кормления грудью. Желательно применять альтернативные препараты с изученным профилем безопасности, особенно в случае кормления грудью новорожденных или недоношенных детей.

Фертильность

Клинические исследования влияния на фертильность не проводили.

Валсартан

Валсартан не вызывал нежелательных реакций со стороны репродуктивной системы у самцов и самок крыс при пероральном применении в дозах до 200 мг/кг в сутки. Данная доза в 6 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека в пересчете на мг/м² (в расчетах использовали дозу 320 мг в сутки для перорального приема пациентом массой 60 кг).

Амлодипин

У некоторых пациентов, проходивших лечение блокаторами кальциевых каналов, сообщалось о случаях обратных биохимических изменений в головках сперматозоидов. Клинических данных по поводу влияния амлодипина на фертильность недостаточно. В одном из исследований на крысах были обнаружены нежелательные реакции со стороны фертильности самцов.

Способ применения и дозы

Пациенты, у которых артериальное давление неадекватно регулируется монопрепаратом амлодипина или валсартана, могут быть переведены на комбинированную терапию препаратом Амлосартан. Рекомендуются дозы - 1 таблетка в сутки. Таблетки Амлосартан можно принимать независимо от приема пищи. Рекомендуется принимать Амлосартан, запивая его небольшим количеством воды. Таблетки не подлежат делению.

Пациентов, принимающих валсартан и амлодипин отдельно, можно перевести на Амлосартан, который содержит те же дозы компонентов.

Перед переходом на комбинацию фиксированных доз рекомендуется индивидуальный подбор дозы с компонентами (т.е. амлодипина и валсартана). В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность непосредственной замены монотерапии на комбинацию фиксированными

дозами.

Максимальная суточная доза - 1 таблетка Амлосартану 5 мг/80 мг или 1 таблетка Амлосартану 5 мг/160 мг, или 1 таблетка Амлосартану 10 мг/160 мг (максимально допустимые дозы компонентов препарата - 10 мг по содержанию амлодипина, 320 мг по содержанию валсартана).

Дозировка для отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

Нет доступных клинических данных по применению пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

Пациентам с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени рекомендуется контролировать уровень калия и креатинина в крови.

Одновременное применение Амлосартана с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

Сахарный диабет

Одновременное применение Амлосартана с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

Нарушение функции печени

Препарат Амлосартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

С осторожностью следует применять Амлосартан пациентам с нарушениями функции печени или обструктивными заболеваниями желчных путей. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени без холестаза максимальная рекомендуемая доза составляет 80 мг валсартана.

Рекомендации по дозированию амлодипина у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не разработаны. При переводе таких пациентов с артериальной гипертензией (см. Раздел «Показания») и нарушением функции печени на амлодипин или Амлосартан необходимо назначать наименьшую из рекомендованных доз амлодипина в монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Для пожилых пациентов рекомендованы обычные дозовые схемы.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы препарата пациентам пожилого возраста.

При переводе таких пациентов с артериальной гипертензией (см. Раздел «Показания») и нарушением функции печени на амлодипин или Амлосартан необходимо назначать наименьшую из рекомендованных доз амлодипина в монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Педиатрические популяции

Безопасность и эффективность применения комбинации валсартана/амлодипина детям (в возрасте до 18 лет) не исследована. Данные отсутствуют.

Дети

Исследование лечения этим препаратом детей (в возрасте до 18 лет) не проводили. Поэтому до получения более полной информации Амлосартан не рекомендуется применять для лечения детей.

Передозировка

Симптомы

До сих пор отсутствует опыт передозировки комбинации валсартана/амлодипина. Основным симптомом передозировки валсартана, вероятно, является выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может привести к нарастающей периферической вазодилатации и, вероятно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось проо значительную и потенциальную пролонгированную системную гипотензию, вплоть до шока и летального исхода.

Лечение

Если препарат принят недавно, следует вызвать рвоту или промыть желудок. Всасывание амлодипина значительно снижается при применении активированного угля сразу же или в течение 2 часов после приема амлодипина.

Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой Амлосартану, требует активной поддержки состояния сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль сердечной и дыхательной функций, подъем конечностей, внимания к объему циркулирующей жидкости и мочеиспускания. Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления можно

применить сосудосуживающий препарат при отсутствии противопоказаний для его применения. При стойком снижении артериального давления, которое является следствием блокады кальциевых каналов, может быть целесообразным введение кальция глюконата.

Выведение валсартана и амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно.

Побочные реакции

Безопасность комбинации валсартана/амлодипина была оценена в ходе клинических исследований. Побочные реакции, которые наблюдались чаще всего либо были значительными, или тяжелыми: назофарингиты, грипп, гиперчувствительность, головная боль, обморок, ортостатическая гипотензия, отеки, отеки мягких тканей, отеки лица, периферические отеки, повышенная утомляемость, покраснение лица, астения и приливы.

При оценке частоты возникновения побочных реакций использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (частоту нельзя оценить по имеющимся данным).

Системы органов MedDRA	Побочная реакция	Частота		
		Амлодипин	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Часто		
	Грипп	Часто		
Со стороны крови и лимфатической системы	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита			Неизвестно
	Лейкопения		Очень редко	
	Нейтропения			Неизвестно
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой		Очень редко	Неизвестно
Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушение питания и метаболизма	Анорексия	Нечасто		
	Гиперкальциемия	Нечасто		
	Гипергликемия		Очень редко	
	Гиперлипидемия	Нечасто		

Гиперурикемия	Нечасто			
Гипокалиемиа	Часто			
Гипонатриемия	Нечасто			
Со стороны психики	Депрессия		Нечасто	
	Тревога	Редко		
	Бессонница/расстройства сна		Нечасто	
	Перепады настроения		Нечасто	
	Спутанность		Редко	
Со стороны нервной системы	Нарушение координации	Нечасто		
	Головокружение	Нечасто	Часто	
	Постуральное головокружение	Нечасто		
	Дисгевзия		Нечасто	
	Экстрапирамидные симптомы		Неизвестно	
	Головная боль	Часто	Часто	
	Гипертония		Очень редко	
	Парестезии	Нечасто	Нечасто	
	Периферическая невропатия, невропатия		Очень редко	
	Сонливость	Нечасто	Часто	
	Обморок		Нечасто	
	Тремор		Нечасто	
	Гипестезия		Нечасто	
Со стороны органов зрения	Нарушение зрения	Редко	Нечасто	
	Ослабление зрения	Нечасто	Нечасто	
Со стороны органов слуха и лабиринта	Шум в ушах	Редко	Нечасто	
	Головокружение	Нечасто		Нечасто
Со стороны сердца	Сердцебиение	Нечасто	Часто	
	Обморок	Редко		
	Тахикардия	Нечасто		

Аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)		Очень редко		
Инфаркт миокарда		Очень редко		
Со стороны сосудов	Гиперемия		Часто	
	Гипотония	Редко	Нечасто	
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто		
	Васкулит		Очень редко	Неизвестно
Со стороны дыхательной системы	Кашель	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Одышка		Нечасто	
	Фаринголарингеальная боль	Нечасто		
	Ринит		Нечасто	
ЖКТ нарушения	Абдоминальный дискомфорт и боль в верхних участках живота	Нечасто		Нечасто
	Изменение ритма дефекации		Нечасто	
	Запор	Нечасто		
	Диарея	Нечасто	Нечасто	
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто	
	Диспепсия		Нечасто	
	Гастрит		Очень редко	
	Гиперплазия десны	Нечасто	Очень редко	
	Тошнота	Нечасто	Часто	
Панкреатит		Нечасто		

Со стороны пищеварительной системы	Атипичные пробы функции печени, включая повышение уровня билирубина в крови		Очень редко*	Неизвестно
	Гепатит		Очень редко	
	Внутрипеченочный холестааз, желтуха		Очень редко	
Со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция		Нечасто	
	Ангioneвротический отек		Очень редко	Неизвестно
	Буллезный дерматит			Неизвестно
	Эритема	Нечасто		
	Мультиформная эритема		Очень редко	
	Сыпь	Редко	Нечасто	
	Гипергидроз	Редко	Нечасто	
	Светочувствительность реакции		Нечасто	
	Зуд	Редко	Нечасто	Неизвестно
	Пурпура		Нечасто	
	Сыпь	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
	Обесцвечивание кожи		Нечасто	
	Крапивница и другие формы сыпи		Очень редко	
	Эксфолиативный дерматит		Очень редко	
	Синдром Стивенса-Джонсона		Очень редко	
Отек Квинке		Очень редко		
Со стороны костно-мышечной системы	Артралгия	Нечасто	Нечасто	
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	
	Припухлость сустава	Нечасто		
	Мышечные судороги	Редко	Нечасто	
	Боль в мышцах		Нечасто	Неизвестно

Припухлость голеностопного сустава		Часто		
Ощущение тяжести	Редко			
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Повышение уровня креатинина в крови			Неизвестно
	Расстройство мочеиспускания		Нечасто	
	Никтурия		Нечасто	
	Полиакиурия	Редко	Нечасто	
	Полиурия	Редко		
	Почечная недостаточность и нарушение функции почек			Неизвестно
Нарушение репродуктивной системы	Импотенция		Нечасто	
	Эректильная дисфункция	Редко		
	Гинекомастия		Нечасто	
Общие нарушения	Астения	Часто	Нечасто	
	Дискомфорт, недомогание		Нечасто	
	Повышенная утомляемость	Часто	Часто	Нечасто
	Отек лица	Часто		
	Гиперемия, приливы	Часто		
	Боль в груди, не связанный с сердцем		Нечасто	
	Отеки	Часто	Часто	
	Периферические отеки	Часто		
	Боль		Нечасто	
	Отек мягких тканей	Часто		
Исследование	Увеличение уровня калия в крови			Неизвестно
	Увеличение массы тела		Нечасто	
	Уменьшение массы тела		Нечасто	

* В основном связано с холестаазом.

Дополнительная информация по комбинации.

Периферический отек, известный побочный эффект амлодипина у пациентов, получавших комбинацию амлодипина/валсартан, в целом отмечался с меньшей частотой, чем на фоне применения амлодипина отдельно. Средняя частота периферического отека, равномерно распределена во всем интервале доз, составляла 5,1% для комбинации амлодипина/валсартана.

Дополнительная информация по компонентам препарата.

Нежелательные реакции, ранее отмечались при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или валсартана), могут возникать и при применении препарата Амлосартан, даже если они не были отмечены в ходе проведения клинических исследований или в постмаркетинговый период.

Амлодипин.

Часто	Сонливость, головокружение, сердцебиение, боль в животе, тошнота, припухлость лодыжки.
Нечасто	Бессонница, изменения настроения (включая беспокойство), депрессия, тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия, нарушение зрения (включая диплопии), шум в ушах, гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, алопеция, пурпура, изменение окраски кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, миалгия, мышечные судороги, боль, мочевые нарушения, увеличение частоты мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, общее недомогание, увеличение или уменьшение массы тела.
Редко	Спутанность сознания.

Очень редко	Лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертония, периферическая невропатия, инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение уровня ферментов печени, обычно повязкам связано с холестаазом, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация.
-------------	---

Отмечались отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

Валсартан.

Нижеприведенные дополнительные побочные явления отмечали в ходе клинических испытаний при монотерапии валсартаном независимо от причинно-следственной связи с препаратом, который изучается.

Частота неизвестна	Снижение уровня гемоглобина, снижение уровня гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня калия в сыворотке крови, повышение значения печеночных проб, в том числе концентрации билирубина в сыворотке крови, почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, реакции гиперчувствительности, в том числе сывороточная болезнь.
--------------------	--

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).