

## **Состав**

*действующее вещество:* амлодипин в виде амлодипина бесилат, валсартан;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 5 мг амлодипина в виде амлодипина бесилат и 80 мг валсартана;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, манит (Е 421), магния стеарат, натрия кроскармеллоза, повидон, кремния диоксид коллоидный, натрия лаурилсульфат;

пленочная оболочка: поливиниловый спирт (частично гидролизированный), титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 3000, тальк, оксид железа желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета, возможны темные вкрапления.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты ингибиторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов. Код АТХ С09D В01.

## **Фармакодинамика**

Валодип содержит два антигипертензивных компонента с дополнительными механизмами контроля артериального давления при эссенциальной гипертензии: 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 релаксационным влиянием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и снижению артериального давления. Экспериментальные

данные подтверждают, что амлодипин связывается в дигидропиридиновых и негидропиридиновых местах связи. Сократимость сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависят от прохождения внеклеточного кальция в эти клетки через специфические ионные каналы.

После введения терапевтических доз пациентам с эссенциальной 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 и пожилых пациентов.

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, которая фильтруется, или протеинурии.

Измерения гемодинамики сердечной функции в покое и при нагрузке у пациентов с нормальной функцией желудочков, пролеченных амлодипином, в целом показало небольшое повышение сердечного индекса без существенного влияния на  $dP/dt$  и на левожелудочковое и диастолическое давление или объем. 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.

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 пациентам с эссенциальной 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.

### Валсартан

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT<sub>1</sub>, которые редко и ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II вследствие

блокады АТ1-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные АТ2-рецепторы, уравновешивает эффект АТ1-рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной активности агониста относительно АТ1-рецепторов и имеет намного большую (примерно в 20000 раз) родство с АТ1-рецепторами, чем с АТ2-рецепторами.

Валсартан не ингибирует АПФ (АПФ), известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не наблюдается никаких побочных эффектов, обусловленных брадикинином. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно меньше ( $P < 0,05$ ) у пациентов, валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9 % в соответствии). 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, в то время как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ( $P < 0,05$ ). 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.

Применение 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 необходимости госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA). Более значимый эффект достигался у пациентов, не получавших ингибиторы АПФ или бета-блокаторы. Также установлено, что валсартан снижал сердечно-сосудистую смертность у клинически стабильных пациентов с патологией левого желудочка или левожелудочковой дисфункцией после инфаркта миокарда.

## Валсартан/амлодипин

Комбинация амлодипина и валсартана обеспечивает дозозависимое аддитивное снижение артериального давления во всем диапазоне терапевтических доз.

Гипотензивное действие после приема разовой дозы комбинации сохраняется в течение 24 часов.

Более 1400 пациентов с артериальной гипертензией применяли амлодипин/валсартан 1 раз в сутки в двух плацебо-контролируемых исследованиях.

Применение амлодипина бесилат/валсартана, изучали в двух плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией легкой или умеренной степени тяжести (средний диастолическое давление в сидячем положении  $\geq 95$  и  $<110$  мм рт. Ст.).

Исключались пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений: сердечной недостаточностью, сахарным диабетом I типа и слабо контролируемым сахарным диабетом II типа, в анамнезе инфаркта миокарда или инсульта, которые произошли в течение одного года.

В мультицентровом, рандомизированном, вдвойне-слепом, активно контролируемом исследовании в параллельных группах установлена нормализацию артериального давления (до установления диастолического давления  $<90$  мм рт. ст. в конце испытания) 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 обуславливало дополнительное снижение систолического/диастолического давления на 6/4,8 мм рт. ст. и 3,9/2,9 мм рт. ст. соответственно по сравнению с пациентами, которые применяли только 160 мг валсартана.

В мультицентровом, рандомизированном, вдвойне-слепом, активно контролируемом исследовании в параллельных группах установлена нормализацию артериального давления (до установления диастолического давления  $<90$  мм рт. ст. в конце испытания) у 78% пациентов, получавших 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана по сравнению с 67% пациентов, продолжавших применять только 10 мг амлодипина. Добавление 160 мг валсартана приводило дополнительное снижение систолического/диастолического давления на 2,9/2,1 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, которые применяли только 10 мг амлодипина.

Применение амлодипина/валсартана изучалось в активно контролируемом исследовании у 130 пациентов, больных эссенциальной гипертензией, диастолическое давление  $\geq 110$  мм рт. ст. и  $<120$  мм рт. ст. в этом исследовании (начальное артериальное давление 171/113 мм рт. ст.) Применение амлодипина/валсартана в дозе 5 мг/160 мг до 10 мг/160 мг снижало устойчивое артериальное давление на 36/29 мм рт.ст. по сравнению с 32/28 мм рт.ст. при применении лизиноприла/гидрохлоротиазида в дозе 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

В двух длительных исследованиях было доказано, что эффект амлодипина/валсартана сохранялся более одного года. Внезапная отмена препарата не приводила к быстрому повышению артериального давления.

У пациентов, у которых артериальное давление адекватно контролируется амлодипином, но имеют место неприемлемые отеки, комбинированная терапия может обеспечить аналогичный контроль артериального давления, уменьшив отеки.

## **Фармакокинетика**

### Линейность

Валсартан и амлодипин проявляют линейность фармакокинетики.

### Амлодипин

*Всасывания.* После приема терапевтических доз амлодипина максимальная концентрация (max) в плазме крови достигается в течение 6-12 часов.

Рассчитана биодоступность составляет от 64% до 80%. Еда существенно 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.

*Вывод.* Вывод 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% неизмененного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

## Валсартан

*Всасывания.* После приема внутрь максимальная концентрация валсартана в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Средняя величина биодоступности препарата составляет 23%. Пища снижает экспозицию валсартана по показателю AUC (концентрация в плазме - время) примерно на 40%, а максимальная концентрация - на 50%, хотя через 8 часов после применения концентрация валсартана в плазме крови одинакова в группе, принимавшей препарат натощак, и группе пациентов, принимавшей 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 ткани не интенсивно. 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% от AUC валсартана) идентифицированный гидроксиметаболит, который фармакологически не активен.

*Вывод.* Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер (время полувыведения  $T_{1/2a}$  меньше 1 часа и  $T_{1/2b}$  примерно 9 часов). Валсартан выводится главным образом в неизменном виде с калом (примерно 83% от дозы) и мочой (около 13% от дозы). После введения клиренс валсартана в плазме составляет примерно 2 л/ч, а его ренальный клиренс - около 0,62 л/ч (примерно 30% от общего клиренса). Период полувыведения валсартана - 6 часов.

## Валсартан/амлодипин.

После перорального применения комбинации амлодипин/валсартан максимальная концентрация в плазме валсартана и амлодипина достигается за 3 и 6-8 ч соответственно. Скорость и степень всасывания комбинации амлодипин/валсартан эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина.

## Фармакокинетика в разных группах пациентов.

### *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.

## *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек существенно не влияют на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось относительно соединения, почечный клиренс которой составляет лишь 30% от 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%. У пациентов со слабыми и умеренными хроническими заболеваниями печени экспозиция валсартана (определенная по значениям AUC) в среднем вдвое превышает таковую у здоровых добровольцев (отобраны 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 валсартаном.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активной субстанции, производных дигидропиридина или к любосу из вспомогательных веществ лекарственного средства.
- 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 (скорость

клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

- Противопоказано 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**

Исследование взаимодействий с другими лекарственными средствами не проводилось.

Следует учитывать при одновременном применении

### *Другие гипотензивные препараты*

Часто применяемые гипотензивные препараты (например, альфа-блокаторы, диуретики) и другие лекарственные средства, которые могут вызвать появление 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.

Необходима осторожность при одновременном применении

### *Ингибиторы СУР3А4*

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами СУР3А4 (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 коррекции доз.

*Индукторы CYP3A4 (противосудорожные препараты (например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*))*

При одновременном применении индукторов CYP3A4 плазменная концентрация амлодипина может меняться. Поэтому следует контролировать артериальное давление и корректировать дозу во время и после сопутствующего приема лекарственного средства, особенно с сильными индукторами CYP3A4 (рифампицин, *Hypericum perforatum*).

*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 внутривенно. 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.

*Такролимус.*

Существует риск повышения уровней такролимуса в крови при одновременном применении с амлодипином, однако фармакокинетический механизм такого взаимодействия полностью не установлен. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении амлодипина пациентам, которые принимают такролимус, следует проводить регулярный мониторинг уровня такролимуса в крови и, в случае необходимости, корректировать дозу.

*mTOR ингибиторы (mammalian target of rapamycin - мишени рапамицина у млекопитающих).*

Такие mTOR ингибиторы, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении амлодипина с mTOR ингибиторами он может усиливать их влияние.

### Следует учитывать при одновременном применении

#### *Силденафил*

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с эссенциальной гипертензией не влиял на фармакокинетику амлодипина. При одновременном применении амлодипина и силденафила как комбинированной терапии каждый из препаратов проявлял гипотензивный эффект независимо от другого.

#### *Другие*

Амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, 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 валодипом 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.

### Необходима осторожность при одновременном применении

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (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 повышает 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 ефлюксного переносчика (ритонавир)*

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

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-(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 м<sup>2</sup>).

*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. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системы (с пониженным содержанием натрия и/или ОЦК, которые получают высокие дозы диуретиков), которые принимают блокаторы рецепторов ангиотензина, может возникать симптоматическая гипотензия. Рекомендуемая коррекция этого состояния перед применением Валодипа или тщательное медицинское наблюдение в начале терапии.

При возникновении артериальной гипотензии при применении Валодипа пациента следует положить на спину и, если необходимо, 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

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 Валодипа 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 Валодипа 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 м<sup>2</sup>) 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 м<sup>2</sup>).

#### 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 отек лица, губ, глотки и/или языка имели место у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Применение препарата следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке. Повторное применение не рекомендуется.

#### Сердечная недостаточность/перенесенный инфаркт миокарда

Вследствие угнетения РААС у пациентов со склонностью возможны нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек зависит от активности РААС, применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина вызвало развитие олигурии и/или прогрессирующей азотемии, а также (в редких случаях) острую почечную недостаточность и/или смерть. Подобные результаты отмечались при применении валсартана. Пациентам с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда следует оценивать функцию почек.

При применении амлодипина пациентам с сердечной недостаточностью неишемического происхождения класса III и IV по классификации NYHA частота случаев развития отека легких может усилиться. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая

амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они повышают риск сердечно-сосудистых событий и летальных исходов.

### Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

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

### *Двойная блокада 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 препарата не изучалось у пациентов с другими заболеваниями, кроме артериальной гипертензии.

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

У пациентов, применяющих Валодип, может возникать головокружение или ощущение слабости после приема препарата, поэтому следует учитывать это при управлении автотранспортом и другими 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 лекарственным средством подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных.

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

Экспозиция АРА II во втором и третьем триместрах, 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 АРА II применяли начиная со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и костей черепа плода.

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

#### Период кормления грудью

Амлодипин проникает в грудное молоко. Доля дозы, которую получает ребенок при кормлении, определяется диапазоном 3-7%, максимум - 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. Поэтому не рекомендуется применять Валодип в период кормления грудью желателно применять альтернативные препараты с изученным профилем безопасности, особенно в случае кормления грудью новорожденных или недоношенных детей.

#### Фертильность

Клинические исследования влияния на фертильность не проводились.

#### *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/м<sup>2</sup> (в расчетах использовалась доза 320 мг в

сутки для перорального приема пациентом массой 60 кг).

### *Амлодипин*

Сообщалось о случаях обратных биохимических изменений в головках сперматозоидов у некоторых пациентов, проходивших лечение блокаторами кальциевых каналов. 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**

Пациентам, у которых артериальное давление не регулируется должным образом монопрепаратами амлодипина или валсартана, можно применять комбинированную терапию лекарственным средством Валодип. Рекомендуемая доза - 1 таблетка в сутки. Таблетки Валодип можно принимать независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Пациентам, принимающим валсартан и амлодипин отдельно, можно назначить Валодип, который содержит те же дозы компонентов.

Перед применением комбинации рекомендуется индивидуально подобрать дозы отдельных компонентов (т.е. амлодипина и валсартана). В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность непосредственной замены монотерапии на комбинацию фиксированными дозами.

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

### Дозирование в особых группах 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 тяжести рекомендуется контролировать уровень калия и креатинина в крови.

Одновременное применение Валодипа с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>).



## *Сахарный диабет*

Одновременное применение Валодипа с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

## *Нарушение функции печени*

Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

С осторожностью следует применять пациентам с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени или обструктивными заболеваниями желчных путей. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести без холестаза максимальная рекомендуемая доза составляет 80 мг валсартана. Рекомендации по дозированию амлодипина пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени не разработаны. При переводе таких пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции печени на амлодипин или Валодип следует назначать наименьшую из рекомендованных доз амлодипина в монотерапии или в составе комбинированной терапии.

## *Пациенты пожилого возраста (от 65 лет)*

Для пожилых пациентов рекомендованы обычные схемы дозирования.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы препарата пациентам пожилого возраста. При переводе таких пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции печени на амлодипин или валодип следует назначать наименьшую из рекомендованных доз амлодипина в монотерапии или в составе комбинированной терапии.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения Валодипа детям (в возрасте до 18 лет) не исследована. Данные отсутствуют. Поэтому до получения более полной информации Валодип не рекомендуется применять детям.

## **Передозировка**

### Симптомы

В настоящее время отсутствует опыт передозировки лекарственного средства. 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 о значительном пролонгированное системную гипотензию, вплоть до шока и летального исхода.

## Лечение

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

Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой Валодипа, требует активной поддержки 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 может быть применен 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.

Вывод валсартана и амлодипина с помощью гемодиализа маловероятен.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции, которые наблюдались наиболее часто или 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 .

Побочные реакции классифицированы по органам, системам и частоте возникновения, распространенные указано первыми. 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 ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Класс системы органов	Побочная реакция	Частота		
		Валодип	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инвазии	назофарингит	Часто		
	грипп	Часто		

Со стороны крови и лимфатической системы	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита			Частота неизвестна
	лейкопения		Очень редко	
	нейтропения			Частота неизвестна
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой		Очень редко	Частота неизвестна
Со стороны иммунной системы	гиперчувствительность	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушение метаболизма и питания	анорексия	Нечасто		
	гиперкальциемия	Нечасто		
	гипергликемия		Очень редко	
	гиперлипидемия	Нечасто		
	гиперурикемия	Нечасто		
	гипокалиемия	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		Частота неизвестна	
	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	ощущение сердцебиения	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		
	ортостатическая гипотензия	Нечасто		
	васкулит		Очень редко	Частота неизвестна
Со стороны дыхательной системы	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	одышка		Нечасто	
	фаринголарингеальная боль	Нечасто		

Ринит		Нечасто		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Абдоминальный дискомфорт и боль в верхних участках живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Изменение ритма дефекации		Нечасто	
	Запор	Нечасто		
	Диарея	Нечасто	Нечасто	
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто	
	диспепсия		Нечасто	
	Гастрит		Очень редко	
	гиперплазия десен	Нечасто	Очень редко	
	тошнота	Нечасто	Часто	
	Панкреатит		Нечасто	
	рвота	Нечасто	Нечасто	
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Атипичные пробы функции печени, включая повышение уровня билирубина в крови		Очень редко*	Частота неизвестна
	Гепатит		Очень редко	
	Внутрипеченочный холестаза, желтуха		Очень редко	
Со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция		Нечасто	
	ангионевротический отек		Очень редко	Частота неизвестна
	буллезный дерматит			Частота неизвестна
	эритема	Нечасто		
	Мультиформная эритема		Очень редко	
	Экзантема	Редко	Нечасто	
	гипергидроз	Редко	Нечасто	

реакции светочувствительности		Нечасто		
зуд	Редко	Нечасто	Частота неизвестна	
Пурпура		Нечасто		
сыпь	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна	
обесцвечивание кожи		Нечасто		
Крапивница и другие формы сыпи		Очень редко		
экссфолиативный дерматит		Очень редко		
Синдром Стивенса-Джонсона		Очень редко		
отек Квинке		Частота неизвестна		
Токсический эпидермальный некролиз		Нечасто		
Со стороны костно- мышечной системы	артралгия	Нечасто	Нечасто	
	Боль в спине	Нечасто		
	припухлость сустава	Нечасто		
	мышечные судороги	Редко	Нечасто	
	Боль в мышцах		Нечасто	Частота неизвестна
	Припухлость голеностопного сустава		Часто	
	ощущение тяжести	Редко		
Со стороны почек и мочевыводящей системы	Повышение уровня креатинина в крови			Частота неизвестна
	расстройство мочеиспускания		Нечасто	
	никтурия		Нечасто	

Полиакиурия	Редко	Нечасто		
полиурия	Редко			
Почечная недостаточность и нарушение функции почек			Частота неизвестна	
Нарушение репродуктивной системы	импотенция		Нечасто	
	эректильная дисфункция	Редко		
	гинекомастия		Нечасто	
общие нарушения	астения	Часто	Нечасто	
	Дискомфорт, недомогание		Нечасто	
	повышенная утомляемость	Часто	Часто	Нечасто
	отеки 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		
Исследования	Увеличение уровня калия в крови			Частота неизвестна
	увеличение веса		Нечасто	
	уменьшение веса		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.

*Дополнительная информация по компонентам препарата.*

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

#### Побочные действия, возникающие при применении амлодипина

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, алоpecia, 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 связано с холестаазом, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация.

Отмечались отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

#### Побочные действия, возникающие при применении валсартана

Нижеперечисленные побочные явления отмечали в клинических испытаниях при монотерапии валсартаном, независимо от причинно-следственной связи с препаратом.

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, гипонатриемия, сердечная недостаточность, повышение уровня азота мочевины в крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, реакции



гиперчувствительности, в том числе сывороточная болезнь.

#### Отчетность о предполагаемых побочных реакции.

Отчетность о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Информацию о любых предполагаемых побочных реакциях следует подавать в соответствии с требованиями законодательства.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

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

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения / KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

#### **Источник инструкции**

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