

## **Состав**

*действующие вещества:* амлодипин, валсартан;

1 таблетка по 5 мг/160 мг содержит: амлодипина бесилата 6,94 мг, что соответствует 5 мг амлодипина, валсартана 160 мг;

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

оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II Yellow (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), лактоза, моногидрат, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль (макрогол), железа оксид желтый (E 172));

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки 5 мг/160 мг: таблетки овальной формы с плоской поверхностью со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светлого коричневатого-желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина II.

Код АТХ C09D B01.

## **Фармакодинамика**

Комбисарт 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 и снижает артериальное давление в большей степени, чем каждый из компонентов отдельно.

### *Амлодипин*

Амлодипин ингибирует трансмембранное проникновение ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим воздействием на гладкие мышцы сосудов, что обуславливает уменьшение периферического сосудистого

сопротивления и приводит к 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 пациента 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 повышению уровня гломерулярной фильтрации, а также эффективного почечного потока плазмы без изменений фильтрующейся фракции 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 даже при совместном введении с бета-блокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синусно-предсердного узла или предсердно-желудочковой проводимости. При применении амлодипина в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с эссенциальной гипертензией или стенокардией изменения показателей электрокардиограммы не отмечаются.

Наблюдались позитивные клинические эффекты амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ишемической болезнью, подтвержденной ангиографически.

### *Валсартан*

Валсартан является активным, мощным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, который предназначен для внутреннего применения. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT<sub>1</sub>, которые

редко распространены и ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT1-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT2-рецепторы, что уравнивает эффект AT1-рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной активности агониста относительно AT1-рецепторов и имеет намного большее (приблизительно в 20000 раз) сходство с AT1-рецепторами, чем с AT2-рецепторами.

Валсартан не угнетает АПФ, известный также под названием кининазы II, который преобразует 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, как правило, не сопровождается кашлем. 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 артериального давления достигается в пределах 4-6 часов.

Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При условии регулярного применения препарата максимальный терапевтический эффект как правило достигается в течение 2-4 недель и удерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапная отмена валсартана не приводит к возобновлению 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, которые не получали 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 интервале терапевтических доз.

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

## **Фармакокинетика**

### Линейность

Валсартан и амлодипин проявляют линейность фармакокинетики

### Амлодипин

*Всасывание.* После внутреннего применения терапевтических доз амлодипина отдельно максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) в плазме крови достигается в течение 6-12 часов. Рассчитанная абсолютная биодоступность составляет от 64 % до 80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

*Распределение.* Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. У пациентов, больных эссенциальной гипертензией, приблизительно 97,5 % циркулирующего препарата связывается с белками плазмы.

*Биотрансформация.* Амлодипин интенсивно (приблизительно 90 %) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

*Выведение.* Выведение амлодипина из плазмы двухфазное с периодом полувыведения приблизительно 30-50 часов. Равновесные уровни в плазме достигаются после постоянного введения в течение 7-8 дней. 10 % начального амлодипина и 60 % метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

### Валсартан

*Всасывание.* После приема препарата внутрь C<sub>max</sub> валсартана в плазме достигается в течение 2-4 часов. Средняя величина абсолютной биодоступности препарата составляет 23 %. Пища снижает экспозицию валсартана, как показывает AUC (концентрация в плазме – время), приблизительно на 40 %, а C<sub>max</sub> – на 50 %, хотя через 8 часов после применения концентрация валсартана в плазме одинакова для группы, которая принимала 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 приблизительно 17 л, что указывает на то, что валсартан распределяется в тканях не интенсивно. Валсартан прочно связывается с белками плазмы (94-97 %), главным образом с сывороточным

альбумином.

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

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

### Валсартан/амлодипин

После перорального применения лекарственного средства Комбисарт Стах валсартана и амлодипина в плазме крови достигается за 3 и 6-8 часов соответственно. Скорость и степень всасывания препарата 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 Стах амлодипина в плазме крови приблизительно одинаково у пациентов младшего возраста и пациентов пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к увеличению AUC и удлинению периода полувыведения. Средняя системная AUC валсартана у лиц пожилого возраста на 70 % выше, чем у пациентов младшего возраста, поэтому необходимо придерживаться осторожности при повышении дозы.

#### *Почечная недостаточность*

Нарушение функции почек существенно не влияют на фармакокинетику амлодипина. Относительно соединения, почечный клиренс которого составляет лишь 30 % от общего плазменного клиренса, корреляция между состоянием

функции почек и системной экспозицией валсартана не отмечалась.

### *Нарушение функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью снижается клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60 %. У пациентов с легкими и умеренными хроническими заболеваниями печени экспозиция валсартана (определена по значениям AUC) в среднем вдвое превышает таковую у здоровых добровольцев (отобраны по возрасту, полу и массе тела). Пациентам, имеющим заболевания печени, необходимо быть осторожными 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, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени или холестаз;
- тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>); также препарат противопоказан пациентам, пребывающим на диализе;
- одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- быстрая гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- обструкция выводящего 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**

### *Междулекарственные взаимодействия*

Исследования междулекарственных взаимодействий препарата Комбисарт с другими лекарственными средствами не проводились.

Лекарственные средства, при сопутствующем применении которых следует быть внимательными

### *Другие гипотензивные препараты*

Часто применяемые гипотензивные препараты (например альфа-блокаторы, диуретики) и другие лекарственные средства, которые могут вызывать появление нежелательных гипотензивных явлений (например трициклические антидепрессанты, альфа-блокаторы, применяющиеся 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 препарата может быть увеличена, что приведет к усилению гипотензивного эффекта.

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 препаратами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному 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

обычный (*Hypericum perforatum*)

Нет исследований относительно эффектов 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. Рекомендовано снижать суточную дозу симвастатина до 20 мг для пациентов, принимающих амлодипин.

#### *Дантролен (инфузии)*

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*

Амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, диоксина, варфарина или циклоспорина.

Взаимодействия, связанные с валсартаном

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 Комбисартом 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.

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 ефлюксного переносчика (ритонавир)

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 РААС с АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном*

Двойная блокада РААС при комбинированном применении ингибиторов АПФ, АРА или алискирена 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**

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

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (0,4 %) наблюдалась чрезмерная гипотензия. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой (с пониженным содержанием натрия и/или объемом и в случае получения высоких доз диуретиков), которые принимают блокаторы ангиотензиновых рецепторов, может возникать симптоматическая гипотензия. Рекомендуется коррекция этого состояния перед применением лекарственного средства Комбисарт или тщательное медицинское наблюдение в начале терапии.

При возникновении артериальной гипотензии во время применения лекарственного средства Комбисарт пациента следует положить на спину и, если необходимо, провести внутривенную инфузию физиологического раствора. После стабилизации артериального давления можно продолжить лечение.

### *Гиперкалиемия*

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

### *Стеноз почечной артерии*

Лекарственное средство Комбисарт следует применять с осторожностью для лечения 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 лекарственного средства Комбисарт пациентам с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

### *Нарушение функции печени*

Валсартан выводится, главным образом, в неизменном состоянии с желчью. Период полувыведения амлодипина продлевается и показатель AUC (концентрация в плазме - время) выше у пациентов с нарушением функции

печени; рекомендации относительно дозировок не установлены. Особая осторожность необходима при применении лекарственного средства Комбисарт пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени или обструктивными заболеваниями желчного пузыря.

### *Нарушение функции почек*

Пациентам с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени тяжести (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) коррекция дозы не нужна. При умеренных нарушениях почечных функций рекомендуется контролировать уровни калия и креатинина в крови.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента 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-ангиотензиновая система 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 наблюдалось у пациентов, которые применяли валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Применение лекарственного средства Комбисарт следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке; повторное применение не рекомендуется.

### *Сердечная недостаточность/состояние после перенесенного инфаркта миокарда*

Вследствие угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у чувствительных пациентов возможны нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функции почек могут зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, применение ингибиторов ангиотензинпревращающегося фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина вызывало развитие олигурии и/или прогрессирующей азотемии, а также (в редких случаях) острой почечной недостаточности и/или

смерти. Подобные результаты отмечались при применении валсартана. Пациентам с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда следует оценивать функцию почек.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летальных случаев.

### *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 алискирена 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 алискирена.

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, 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 лекарственного средства Комбисарт 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 лекарственное средство Комбисарт, 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 работе с другими механизмами. Если пациенты при применении амлодипина испытывают головокружение, головную 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 следует немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Данные эпидемиологических исследований риска тератогенности после экспозиции 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 (АРАII) отсутствуют, подобный риск может возникать при применении препаратов этого класса.

Применение АРАII во втором и третьем триместре, как известно, приводит к токсическому действию 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 второго 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 лекарственного средства Комбисарт 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 проводились.

## **Способ применения и дозы**

Пациенты, у которых артериальное давление неадекватно регулируется монопрепаратами амлодипина или валсартана, могут быть переведены на

комбинированную терапию лекарственным средством Комбисарт. Рекомендованная доза – 1 таблетка в сутки. Таблетки Комбисарт можно принимать независимо от приема пищи. Рекомендуется принимать Комбисарт, запивая его небольшим количеством воды.

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

Перед переходом на комбинацию фиксированных доз рекомендуется индивидуальный подбор дозы по компонентам (то есть по амлодипину и валсартану). В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность непосредственной замены монотерапии на комбинацию фиксированными дозами.

Максимальная суточная доза препарата Комбисарт – 2 таблетки по 5 мг/160 мг или 1 таблетка по 10 мг/160 мг (максимально допустимые дозы компонентов препарата – 10 мг по содержанию амлодипина, 320 мг по содержанию валсартана).

#### Дозирование для отдельных группах пациентов

##### *Нарушение функции почек*

Лекарственное средство Комбисарт противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

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

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

##### *Сахарный диабет*

Одновременное применение лекарственного средства Комбисарт с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

##### *Нарушение функции печени*

Лекарственное средство Комбисарт противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

С осторожностью следует применять Комбисарт пациентам с нарушениями функции печени или обструктивными заболеваниями желчных путей. Рекомендации по дозированию амлодипина пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени не разработаны.

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

Для пожилых пациентов рекомендованы обычные схемы дозирования.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы препарата у пациентов пожилого возраста.

#### *Педиатрические популяции*

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Комбисартан детям (в возрасте до 18 лет) не исследована. Данные отсутствуют.

### **Дети**

Исследование лечения этим лекарственным средством детей (в возрасте до 18 лет) не проводилось. Поэтому до получения более полной информации Комбисарт не рекомендуется применять детям.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

До настоящего времени отсутствует опыт передозировки лекарственного средства Комбисарт. Основным симптомом передозировки валсартаном, вероятно, является выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипином может привести к нарастающей периферической вазодилатации и, вероятно, к рефлекторной тахикардии. Имеются данные о значительной и потенциально пролонгированной системной гипотензии, 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 двух часов после приема амлодипина.

Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой лекарственным средством Комбисарт, требует активной поддержки состояния

сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль сердечной и дыхательной функций, подъем нижних конечностей пациента, внимание 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 внутривенное введение кальция глюконата.

Выведение валсартана и амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно.

## **Побочные реакции**

Во время применения препарата возможно возникновение следующих побочных реакций:

- *со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность;
- *со стороны органов зрения:* нарушения зрения, ослабление зрения;
- *со стороны психики:* возбуждение;
- *со стороны нервной системы:* головная боль, нарушение координации, головокружение, сонливость, постуральное головокружение, парестезия;
- *со стороны органов слуха и лабиринта:* головокружение, шум в ушах;
- *со стороны сердца:* тахикардия, ощущение сердцебиения, обморок;
- *со стороны сосудистой системы:* ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия;
- *со стороны дыхательной системы:* кашель, боль в горле и гортани
- *со стороны питания и метаболизма:* гипокалиемия, анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипонатриемия;
- *со стороны пищеварительного тракта:* абдоминальный дискомфорт и боль в верхней части живота, запор, диарея, тошнота, сухость во рту;
- *со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, эритема, повышенная потливость, крапивница, экзантема, зуд;
- *со стороны костно-мышечной системы:* припухлость суставов, боль в спине, артралгия, мышечные судороги, чувство тяжести;
- *со стороны почек и мочевыделительной системы:* ускоренное мочеиспускание, повышенное выделение мочи;
- *со стороны репродуктивной системы:* нарушение эректильной функции;
- *общие нарушения:* отеки, отек мягких тканей, отек лица, периферический отек, повышенная утомляемость, покраснение лица, приливы, астения, гиперемия;
- *инфекции:* назофарингит, грипп.



### Дополнительная информация относительно комбинации

Периферический отек, известный побочный эффект амлодипина, у пациентов, которые применяли комбинацию амлодипин/валсартан, в целом отмечался с меньшей частотой, чем на фоне применения амлодипина отдельно.

### Дополнительная информация относительно компонентов препарата

Нежелательные реакции, которые отмечались ранее при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или валсартана), могут также возникать и при применении лекарственного средства Комбисарт, даже если они не были отмечены в ходе проведения клинических исследований.

### Побочные реакции, характерные для амлодипина

Рвота, тошнота, алоpecia, диспепсия, диспноэ, ринит, гастрит, абдоминальная боль, гиперплазия десен, гинекомастия, гипергликемия, импотенция, мочевые нарушения, увеличение частоты мочеиспускания, лейкопения, общее недомогание, шум в ушах, изменения настроения (включая беспокойство), миалгия, мышечные судороги, припухлость лодыжки, периферическая нейропатия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит, аллергические реакции, ангионевротический отек, отек Квинке, мультиформная эритема, бессонница, депрессия, спутанность сознания, обморок, головокружение, сонливость, тремор, дисгевзия, гипостезия, нарушение зрения (включая диплопию), изменение окраски кожи, гипергидроз, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность, увеличение или уменьшение массы тела, желтуха, крапивница, пурпура, экзантема, зуд; отмечались отдельные случаи экстрапирамидного синдрома, повышение уровня ферментов печени (обычно связанные с холестаазом), боль в грудной клетке, ощущение сердцебиения, гипертония, аритмия, инфаркт миокарда (включая брадикардию, вентрикулярную тахикардию и фибрилляцию предсердий).

### Побочные реакции, характерные для валсартана

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 почечных функций, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, реакции гиперчувствительности, в том числе сывороточная болезнь.

### **Срок годности**

2 года.

### **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 «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

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

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

### **Источник инструкции**

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