

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

Валсамлодин

Торговое название: Валсамлодин

Международное непатентованное название: амлодипин/валсартан (Valsartan and amlodipine)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит:

активное вещество: амлодипин (в виде амлодипина бесилата) 10 мг и валсартан 160 мг;

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

состав оболочки: поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк, оксид железа желтый (E172), оксид железа черный (E172), краситель желтый «Солнечный закат» (E110).

Описание: Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета, с риской на одной стороне. Таблетку можно разделить на равные половины.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты ангиотензина II, комбинация; антагонисты ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C09DB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Валсамлодин содержит комбинацию двух антигипертензивных средств с дополняющими друг друга механизмами контроля артериального давления (АД) у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу блокаторов кальциевых каналов (БКК), валсартан — к классу антагонистов ангиотензина II. Комбинация этих компонентов обладает суммарным антигипертензивным действием, снижая АД в большей степени, чем каждый из компонентов отдельно.

Амлодипин/Валсартан

Комбинация амлодипина и валсартана вызывает дозозависимое суммарное уменьшение АД в пределах диапазона терапевтических доз. Антигипертензивный эффект при однократном приеме сохраняется на протяжении 24 часов.

Амлодипин

Амлодипин ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкие мышцы сосудов, что обуславливает уменьшение периферического сопротивления сосудов и приводит к снижению АД.

Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается в дигидропиридиновых и негидропиридиновых центрах связывания. Процессы сокращения сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависит от прохождения внеклеточного кальция внутрь клетки через специфические ионные каналы.

После введения терапевтической дозы пациентам с эссенциальной АГ амлодипин вызывает вазодилатацию, что приводит к снижению АД в положениях лежа и стоя. Такое снижение не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) или концентрации катехоламинов в плазме крови при длительном применении амлодипина.

Эффект коррелирует с концентрацией действующего вещества в плазме крови у пациентов молодого и пожилого возраста.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного кровотока без изменений фильтрационной фракции и протеинурии.

Амлодипин, как и другие БКК, у пациентов с нормальной функцией левого желудочка вызывает изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке (или стимуляции): незначительное увеличение сердечного индекса без существенного влияния на максимальную скорость нарастания давления в левом желудочке (dP/dt), конечное диастолическое давление или конечный диастолический объем левого желудочка. Гемодинамические исследования показали, что применение амлодипина в диапазоне терапевтических доз не оказывает отрицательное инотропное действие у интактных животных и человека, даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами у человека.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных или человека. В клинических исследованиях применение амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией не сопровождалось нежелательными изменениями показателей электрокардиограммы.

Применение амлодипина оказывало положительный клинический эффект у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца.

Валсартан

Валсартан является активным при приеме внутрь селективным блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА II). Он избирательно действует на рецепторы подтипа AT_1 , которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Повышение плазменной концентрации ангиотензина II вследствие блокады AT_1 -рецепторов валсартаном может стимулировать свободные AT_2 -рецепторы, что уравнивает эффект AT_1 -рецепторов. Валсартан не проявляет какой-либо частичной активности агониста по отношению к AT_1 -рецепторам и имеет намного большее (приблизительно в 20 000 раз) сродство к AT_1 -рецепторам, чем к AT_2 -рецепторам.

Валсартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ и отсутствием потенцирования брадикинина или субстанции P, прием БРА II маловероятно связан с развитием сухого кашля. В клинических исследованиях, в которых валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота случаев возникновения сухого кашля была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) у пациентов, принимающих валсартан, чем у пациентов, которые принимали ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9% соответственно). В клинических исследованиях у пациентов, которым ранее проводили терапию ингибитором АПФ, как побочное действие 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, которые получали лечение ингибитором АПФ, кашель выявляли в 68,5% случаев ($p < 0,05$). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

При лечении артериальной гипертензии валсартан снижает АД, не влияя на ЧСС.

У большинства пациентов после приема внутрь разовой дозы валсартана начало антигипертензивного эффекта отмечают в пределах 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в течение 4–6 часов. Антигипертензивный эффект валсартана сохраняется в течение более 24 часов после его приема. При регулярном применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2–4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в течение продолжительной терапии. Внезапная отмена валсартана не приводит к возобновлению гипертензии или к другим нежелательным клиническим явлениям.

Установлено, что валсартан значительно снижает частоту госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (функциональный класс II–IV по NYHA). Более значимый эффект достигался у пациентов, не принимавших ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы. Также установлено, что валсартан снижал сердечно-сосудистую смертность у клинически стабильных пациентов с патологией левого желудочка или левожелудочковой дисфункцией после инфаркта миокарда.

Фармакокинетика

Фармакокинетика амлодипина и валсартана характеризуется линейностью.

Амлодипин/Валсартан

После перорального приема препарата максимальные концентрации валсартана и амлодипина в плазме крови (C_{\max}) достигаются через 3 и 6–8 часов соответственно. Скорость и степень всасывания Валсамлодина эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них по отдельности.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах C_{\max} амлодипина достигается на протяжении 6–12 часов. Абсолютная биодоступность составляет 64%–80%. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* установлено, что около 97,5% циркулирующего в крови амлодипина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Амлодипин интенсивно (около 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Выведение амлодипина из плазмы двухфазное, с терминальным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) около 30–50 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после продолжительного введения на протяжении 7–8 дней. 10% исходного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

Валсартан

Всасывание

После приема валсартана внутрь натощак C_{\max} достигается через 2–4 часа. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23%. При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается примерно на 40%, а C_{\max} – на 50%, хотя, через 8 часов после приема препарата, концентрация в плазме как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять независимо от приема пищи.

Распределение

Равновесный объем распределения валсартана после внутривенного введения составляет около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного тканевого распределения. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки (на 94–97%), преимущественно с сывороточным альбумином.

Метаболизм

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (только 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов). В плазме в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана) определяется гидроксиметаболит, который фармакологически неактивен.

Выведение

Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{1/2\alpha} < 1$ часа и $T_{1/2\beta}$ около 9 часов). Валсартан выводится преимущественно в неизмененном виде с калом (около 83%) и мочой (около 13%). После внутривенного введения клиренс валсартана в плазме составляет около 2 л/час, а почечный клиренс составляет 0,62 л/час (около 30% от общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Дети и подростки до 18 лет

Данные о фармакокинетике препарата у данной группы пациентов отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Время достижения C_{\max} амлодипина в плазме крови у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$. Среднее значение системной AUC валсартана у пожилых пациентов выше на 70% чем у молодых пациентов, поэтому необходимо соблюдать осторожность при повышении дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек существенно не влияет на фармакокинетику амлодипина. Почечный клиренс валсартана составляет около 30 % от общего клиренса из плазмы крови, поэтому корреляции между состоянием функции почек и системной экспозицией валсартана не выявлено.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени ограничен. У пациентов с печеночной недостаточностью снижается клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC примерно на 40–60%. В среднем, у пациентов со слабыми и умеренными хроническими заболеваниями печени экспозиция (определенная по значениям AUC) валсартана вдвое превышает таковую у здоровых добровольцев (отобраны по возрасту, полу и массе тела). Пациентам с заболеваниями печени следует соблюдать осторожность при применении препарата.

Показания к применению

Артериальная гипертензия у пациентов, у которых уровень артериального давления не контролируется монотерапией амлодипином или валсартаном.

Способ применения и дозы

Препарат Валсамлодин показан пациентам, у которых артериальное давление неадекватно регулируется монопрепаратами амлодипина в дозе 10 мг или валсартана в дозе 160 мг. Рекомендуемая доза – 1 таблетка в сутки. В случае необходимости возможно деление таблетки на 2 равные половины, каждая из которых содержит амлодипин в дозе 5 мг и валсартан в дозе 80 мг. Препарат принимают внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

Перед переходом на комбинацию фиксированных доз рекомендуется индивидуальный подбор дозы с отдельными компонентами (амлодипина и валсартана). В случае

клинической необходимости можно рассмотреть возможность непосредственной замены монотерапии на комбинацию фиксированными дозами.

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

Пациенты с нарушением функции почек

Отсутствуют доступные клинические данные при лечении комбинацией валсартан/амлодипин пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Не требуется коррекция дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек. Для пациентов с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется мониторинг уровней креатинина и калия в плазме.

Одновременное применение Валсамлодина с алискиреном противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Валсамлодин противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

С осторожностью следует принимать Валсамлодин пациентам с печеночной недостаточностью или обструктивным заболеванием желчных протоков.

Максимальная рекомендуемая доза валсартана для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без холестаза составляет 80 мг. При назначении гипертензивным пациентам с печеночной недостаточностью монопрепарата амлодипина или в комбинации с валсартаном следует применять амлодипин в наименьшей дозировке.

Пациенты пожилого возраста

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы у пожилых пациентов. При назначении пожилым гипертензивным пациентам монопрепарата амлодипина или в комбинации с валсартаном следует применять амлодипин в наименьшей дозировке.

Пациенты с сахарным диабетом

Одновременное применение Валсамлодина с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Препарат не показан для применения у детей. Безопасность и эффективность применения Валсамлодина у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). При применении комбинации амлодипина и валсартана возможны следующие побочные реакции:

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – назофарингит, грипп.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипокалиемия; нечасто – анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипонатриемия.

Нарушения психики: редко – тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – нарушение координации, головокружение, постуральное головокружение, сонливость, парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – ухудшение зрения; редко – нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго; редко – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия, учащенное сердцебиение; редко – обморок.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – ортостатическая гипотензия; редко – артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель, боль в горле и гортани.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота, запор, диарея, сухость во рту, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, эритема; редко – гипергидроз, экзантема, кожный зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – артралгия, боль в спине, припухлость суставов; редко – мышечные судороги, ощущение тяжести.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – учащенное мочеиспускание, полиурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко – эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, повышенная утомляемость, отек лица, ощущение «прилива» крови к лицу, отеки, периферические отеки, пастозность.

Дополнительная информация по комбинации

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

Дополнительная информация по компонентам препарата

Нежелательные реакции, ранее отмеченные при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или валсартана), могут иметь место при применении комбинированного препарата Валсамлодина, даже если они не были отмечены в ходе проведения клинических исследований или в постмаркетинговый период.

Амлодипин

Часто: сонливость, головокружение, учащенное сердцебиение, боль в животе, тошнота, отек лодыжек.

Нечасто: бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, тремор, нарушение вкусовых ощущений, обморок, гипестезия, нарушения зрения (включая, диплопию), шум в ушах, артериальная гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, алоpecia, пурпура, нарушение окраски кожи, повышенная потливость, кожный зуд, экзантема, миалгия, мышечные судороги, боль, нарушение мочеиспускания, учащенное мочеиспускание, импотенция, гинекомастия, боль в груди, общее недомогание, снижение/увеличение массы тела.

Редко: спутанность сознания.

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертония, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение показателей, характеризующих функцию печени*, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, реакции фоточувствительности.

Неизвестно: токсический эпидермальный некролиз.

* Главным образом, указывающие на холестаза.

Сообщалось об отдельных случаях развития экстрапирамидного синдрома.

Валсартан

Частота неизвестна: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, увеличение концентрации калия в сыворотке крови, повышение показателей, характеризующих функцию печени, в том числе повышение концентрации билирубина в сыворотке крови, нарушение функции почек и почечная недостаточность,

повышение концентрации креатинина в сыворотке, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени или холестаз;
- легкие и умеренные нарушения функции печени (при дозировке валсартана/амлодипина 160/10 мг);
- тяжелая почечная недостаточность ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и пациенты, находящиеся на диализе;
- одновременное применение блокаторов рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$);
- второй и третий триместры беременности;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- заболевания (состояния), сопровождающиеся обструкцией выносящего тракта левого желудочка (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, выраженный стеноз аортального клапана и др.);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены).

Передозировка

Симптомы: в настоящее время нет сведений о передозировке Валсамлодина. Основным симптомом передозировки валсартаном, вероятно, является выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипином может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, вероятно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и потенциально пролонгированной системной гипотензии, в том числе с развитием 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. При клинически выраженной артериальной гипотензии следует уложить пациента с приподнятыми ногами, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функции сердца и дыхательной системы, объема циркулирующей крови и количества выделяемой мочи. Для восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение сосудосуживающих средств при отсутствии противопоказаний для их применения. Возможно введение глюконата кальция внутривенно для устранения эффектов блокады кальциевых каналов.

Выведение валсартана и амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, общие для комбинированного препарата

Исследования совместного использования Валсамлодина и других лекарственных средств не проводились.

Следует принять во внимание при совместном применении с другими лекарственными средствами

Другие антигипертензивные средства: часто используемые антигипертензивные препараты (например, альфа-адреноблокаторы, диуретики) и другие лекарственные средства, которые могут привести к нежелательному гипотензивному эффекту (например, трициклические антидепрессанты, альфа-адреноблокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы) могут усиливать антигипертензивный эффект Валсамлодина.

Взаимодействия, имеющие отношение к амлодипину

Совместное применение не рекомендуется

Грейпфрут или грейпфрутовый сок: одновременное применение амлодипина с грейпфрутовым соком не рекомендуется из-за возможного повышения биодоступности амлодипина у некоторых пациентов и усиления гипотензивного действия.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении

Ингибиторы CYP3A4: при одновременном применении сильных или умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) возможно выраженное повышение экспозиции амлодипина. У пациентов пожилого возраста эти изменения имеют клиническое значение, поэтому может потребоваться медицинское наблюдение и коррекция дозы лекарственного средства.

Индукторы CYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)): одновременное применение известных индукторов CYP3A4 с амлодипином может приводить к выраженному варьированию его концентрации в плазме крови. Поэтому, следует контролировать артериальное давление и рассчитывать дозу лекарственного средства как во время, так и после совместного приема с сильными индукторами CYP3A4 (такими как рифампицин, зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)).

Симвастатин: одновременное продолжительное применение амлодипина в дозе 10 мг с симвастатином в дозе 80 мг увеличивает экспозицию симвастатина на 77% в сравнении с таковой при монотерапии симвастатина. Пациентам, находящимся на лечении амлодипином, рекомендуется применять симвастатин в дозе не более 20 мг в сутки.

Дантролен (инфузия): в экспериментах на животных наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистого коллапса, ассоциированные с гиперкалиемией после приема внутрь верапамила и внутривенного введения дантролена. Учитывая риск развития гиперкалиемии, рекомендуется избегать одновременного назначения блокаторов кальциевых каналов (в том числе амлодипина) у пациентов, склонных к развитию злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.

Следует принять во внимание при совместном применении

Другие лекарственные средства: в клинических исследованиях амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина и циклоспорина.

Взаимодействия, имеющие отношение к валсартану

Совместное применение не рекомендуется

Литий: сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и появлении токсических эффектов при одновременном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ или БРА II, включая валсартан. В случае одновременного приема препаратов лития и Валсамлодина рекомендуется тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке крови. Риск токсических проявлений, связанных с применением

препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с Валсамлодином и диуретиками.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие препараты, способные повысить уровень калия: при необходимости одновременного применения с препаратами, влияющими на содержание калия в крови, рекомендуется контролировать концентрацию калия в плазме крови.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки) и другие неселективные НПВС: применение БРА II одновременно с НПВС может привести к ослаблению антигипертензивного действия. Кроме того, возрастает возможный риск нарушения функции почек и повышения концентрации калия в сыворотке крови. В начале лечения рекомендуется проводить мониторинг функции почек, а также следует обеспечить адекватную гидратацию пациентов.

Ингибиторы транспортеров обратного захвата (римфамицин, циклоспорин) или эффлюксных транспортеров (ритонавир): данные исследований *in vitro* показывают, что валсартан является субстратом для печеночного транспортера обратного захвата OATP1B1 и печеночного эффлюксного транспортера MRP2. Одновременное применение с ингибиторами транспортера обратного захвата OATP1B1 (рифампин, циклоспорин) или эффлюксного транспортера MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной экспозиции валсартана.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при применении БРА II, ингибиторов АПФ или алискирена: одновременное применение БРА II, включая валсартан, с другими лекарственными средствами, блокирующими РААС, т.е. с ингибиторами АПФ или с алискиреном, связано с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в т.ч. развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией.

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

Меры предосторожности

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Применение у женщин, планирующих беременность, и беременных

Лечение БРА II (в т.ч. препаратом Валсамлодин) нельзя начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда продолжение терапии БРА II считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативную антигипертензивную терапию лекарственными средствами с установленным профилем безопасности применения в период беременности. При наступлении беременности прием БРА II (в т.ч. Валсамлодина) следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

В плацебо-контролируемых исследованиях, у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, принимающих комбинированный препарат валсартана с амлодипином, в 0,4% случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой (с дефицитом в организме натрия и/или сниженным ОЦК, и получающих высокие дозы диуретиков), при приеме БРА II, возможно развитие симптоматической гипотензии. Перед началом лечения Валсамлодином рекомендуется провести коррекцию этого состояния или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

При развитии артериальной гипотензии на фоне терапии Валсамлодином пациента следует уложить в горизонтальное положение на спину, и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение Валсамлодином может быть продолжено.

Гиперкалиемия

При одновременном назначении с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или иными препаратами, которые могут повышать концентрацию калия в крови (гепарин и др.) следует соблюдать осторожность и контролировать концентрацию калия в крови.

Стеноз почечной артерии

Следует с осторожностью применять Валсамлодин для лечения артериальной гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий, стенозом артерии единственной почки, поскольку у них возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Трансплантация почек

Безопасность применения Валсамлодина у пациентов, недавно перенесших операцию по пересадке почки, в настоящее время не установлена.

Нарушение функции печени

Валсартан выводится преимущественно в неизмененном виде с желчью. У пациентов с нарушением функции печени отмечается удлинение $T_{1/2}$ амлодипина и увеличение значений AUC; рекомендации по дозированию не установлены. Следует соблюдать особую осторожность при применении Валсамлодина пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени или обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени при отсутствии явлений холестаза максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг.

Нарушения функции почек

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек ($СКФ > 30$ мл/мин/1,73 м²) не требуется коррекция дозы препарата. Рекомендуется контролировать концентрации калия и креатинина в крови при умеренном нарушении функции почек.

Противопоказано одновременное применение БРА II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует назначать БРАII валсартан, поскольку их ренин-ангиотензиновая система подвергнута влиянию основного заболевания.

Ангионевротический отек

Сообщалось о случаях развития ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовой щели, которые могут привести к обструкции дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, принимавших валсартан. У некоторых из этих пациентов развивался ангионевротический отек после приема других препаратов, включая ингибиторы АПФ. В случае развития ангионевротического отека у пациентов следует немедленно отменить прием Валсамлодина, повторное назначение препарата не допускается.

Сердечная недостаточность/перенесенный инфаркт миокарда

Как следствие угнетения РААС могут наблюдаться нарушения функции почек у восприимчивых людей. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ и БРА II было связано с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии и (редко) острой почечной недостаточности и/или летального исхода. О подобных исходах сообщалось при

приеме валсартана. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или в постинфарктном состоянии всегда должна включать регулярный контроль функции почек. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании применения амлодипина у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по NYHA) неишемической этиологии применение амлодипина ассоциировалось с увеличением частоты случаев развития отека легких при отсутствии достоверной разницы в частоте ухудшения сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, так как возможно увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

Стеноз аортального или митрального клапанов

Как и при приеме других вазодилататоров, следует соблюдать осторожность у пациентов со стенозом митрального или аортального клапанов легкой и умеренной степени.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение ингибиторов АПФ, БРА II, включая Валсамлодин, или алискирена ассоциировано с повышением риска развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС при одновременном назначении ингибиторов АПФ, БРА II, включая Валсамлодин, или алискирена не рекомендована.

Если такая терапия признана необходимой, то она должна проводиться под контролем специалиста с частым мониторингом АД, функции почек и электролитного баланса у пациентов. Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ и БРА II, включая Валсамлодин, у пациентов с диабетической нефропатией.

Применение комбинации амлодипина и валсартана не изучали у пациентов с другими заболеваниями кроме артериальной гипертензии.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность:

Применение Валсамлодина противопоказано при беременности.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена.

При изучении влияния препарата на репродуктивную функцию у животных признаки токсичности были выявлены при приеме амлодипина в высоких дозах. Применение амлодипина во время беременности рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода.

Валсартан

Применение БРА II не рекомендуется в первом триместре беременности и противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Эпидемиологические данные показали повышенный риск тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Нельзя исключить подобный риск для плода при применении БРА II, включая Валсамлодин. За исключением случаев, когда продолжение терапии БРА II считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные препараты с установленным профилем безопасности применения в период беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить прием БРА II, в том числе Валсамлодина, и при необходимости, назначить альтернативную антигипертензивную терапию.

Известно, что прием БРА II во втором и третьем триместрах беременности вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если женщина принимала БРА II во втором триместре беременности, необходим УЗИ контроль функции почек и черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали БРА II, должны находиться под тщательным врачебным наблюдением в связи с возможной артериальной гипотензией.

Кормление грудью:

Неизвестно, выделяется ли валсарган в грудное молоко. Сообщалось, что амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, получаемой грудным ребенком, оценивалась в интерквартильном диапазоне от 3% до 7% с максимумом 15%. Влияние амлодипина на грудного ребенка не известно. Отсутствует информация о применении комбинированного препарата валсартана с амлодипином при грудном вскармливании, поэтому не рекомендуется применять Валсамлодин в период кормления грудью. Пациенток следует перевести на альтернативную терапию лекарственными средствами с хорошо изученным профилем безопасности при грудном вскармливании.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

В период лечения пациентам необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с потенциально опасными механизмами в связи с риском возникновения головокружения, слабости, утомляемости, головной боли или тошноты.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 160 мг/10 мг.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку. Две контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,

д. 5, корп.3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на сайте производителя

<http://academpharm.by> представлена электронная форма обращения