



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АМЛОСАРТАН

Торговое название препарата: Амлосартан

Действующие вещества (МНН): валсартан и амлодипин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

активные вещества:

амлодипина бесилата (в пересчете на 100% безводное вещество) – 6,94 мг, что эквивалентно амлодипину – 5 мг; валсартана (в пересчете на 100% безводное вещество) – 80 мг или амлодипина бесилата (в пересчете на 100% безводное вещество) – 6,94 мг, что эквивалентно амлодипину – 5 мг; валсартана (в пересчете на 100% безводное вещество) – 160 мг, или амлодипина бесилата (в пересчете на 100% безводное вещество) – 13,88 мг, что эквивалентно амлодипину – 10 мг; валсартана (в пересчете на 100% безводное вещество) – 160 мг;

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

оболочка для таблеток 5 мг/80 мг: Opadry II 85F 220088 Yellow (поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172)).

оболочка для таблеток 5 мг/160 мг: Opadry II 85F 220088 Yellow (поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172));

оболочка для таблеток 10 мг/160 мг: Opadry II 85F 220087 Yellow (поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172)).

Описание:

Таблетки 5 мг/80 мг: круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, желто-коричневого цвета.

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

Таблетки 10 мг/160 мг: круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета с коричневым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: Комбинированные препараты ингибиторы ангиотензина II.

Код АТХ: C09DB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Амлодипин

Амлодипин ингибирует трансмембранное проникновение ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина

обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и 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 фракции, которая фильтруется, или протеинурии.

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

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

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

Применение пациентам с артериальной гипертензией

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

Валсартан

Валсартан является активным, мощным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, который предназначен для внутреннего применения. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1 , которые редко распространены и ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT_1 -рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT_2 -рецепторы, что уравнивает эффект AT_1 -рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной

активности агониста относительно АТ₁-рецепторов и имеет намного большее (примерно в 20000 раз) родство с АТ₁-рецепторами, чем с АТ₂-рецепторами.

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

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

У большинства пациентов после назначения внутрь разовой дозы препарата начало антигипертензивной активности отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение 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 обычно достигается в течение 2–4 недель и удерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапная отмена валсартана не приводит к восстановлению артериальной гипертензии или к другим побочным клиническим явлениям.

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

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

Валсартан/амлодипин

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

Комбинацию валсартана/амлодипина изучали в исследованиях с участием пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией легкой или умеренной степени, кроме пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений. Была установлена нормализация артериального давления у пациентов, артериальное давление которых не контролировали должным образом с помощью монотерапии валсартаном в дозе 160 мг. Артериальное давление нормализовалось у 75% пациентов, получавших 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана, у 62% пациентов, получавших 5 мг/160 мг амлодипина/валсартана по сравнению с 53% пациентов, получавших 160 мг валсартана.

Добавление 10 мг и 5 мг амлодипина обуславливало дополнительное снижение систолического/диастолического давления по сравнению с пациентами, которые применяли только 160 мг валсартана.

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

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

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

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

Есть данные, что возраст, пол, расовая принадлежность и индекс массы тела (30 кг/м^2 , $<30 \text{ кг/м}^2$) не влияли на клинический ответ при применении комбинации валсартана/амлодипина.

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

Фармакокинетика

Линейность

Валсартан и амлодипин проявляют линейность фармакокинетики.

Амлодипин

Всасывание. После внутреннего применения терапевтических доз амлодипина отдельно максимальная концентрация (C_{max}) 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. В исследованиях амлодипина *in vitro* доказано, что у пациентов, больных эссенциальной гипертензией, примерно 97,5% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы.

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

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

Валсартан

Всасывание. После приема препарата внутрь C_{max} валсартана в плазме крови достигается в течение 2–4 часов. Средняя величина абсолютной биодоступности препарата составляет 23%. Пища снижает экспозицию, как показывает AUC (концентрация в плазме – время)

валсартана примерно на 40%, а C_{max} – на 50%, хотя через 8 часов после применения концентрация валсартана в плазме одинакова для группы, принимавшей препарат натощак, и группы пациентов, которая принимала препарат после еды. Снижение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Равновесный объем распределения валсартана после внутривенного введения составляет около 17 л, что указывает на то, что валсартан распределяется в тканях неинтенсивно. Валсартан прочно связывается с белками плазмы (94–97%), главным образом с сывороточным альбумином.

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

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

Валсартан/амлодипин.

После перорального применения Амлосартана C_{max} валсартана и амлодипина в плазме крови достигается за 3 и 6–8 часов соответственно. Скорость и степень всасывания Амлосартана эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при назначении в отдельных таблетках.

Особые популяции

Дети

Данные о фармакокинетики препарата у детей отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек существенно не влияет на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось применительно к соединению, почечный клиренс которого составляет лишь 30% общего плазменного 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 приблизительно на 40–60%. В среднем, у пациентов с легкими и умеренными хроническими заболеваниями печени экспозиция (определенная по значениям AUC) валсартана в среднем вдвое превышает таковую у здоровых добровольцев (отобранных по возрасту, полу и массе тела). Пациенты, которые имеют заболевания печени, должны быть осторожными при применении препарата.

Показания к применению

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

Способ применения и дозы

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

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

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

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

Дозировка для отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

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

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

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

Сахарный диабет

Сопутствующее применение Амлосартана с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

Нарушение функции печени

Препарат Амлосартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

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

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Для пожилых пациентов рекомендованы обычные дозовые схемы.

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

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

Педиатрические популяции

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

Дети

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

Побочные действия

Безопасность комбинации валсартана/амлодипина была оценена в ходе клинических исследований. 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. При оценивании частоты возникновения побочных реакций использованы такие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (частоту нельзя оценить по имеющимся данным).

Класс систем органов MedDRA	Побочная реакция	Частота		
		Амлосартан	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Часто	--	--
	Грипп	Часто	--	--
Со стороны крови и лимфатической системы	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	--	--	Неизвестно
	Лейкопения	--	Очень редко	--
	Нейтропения	--	--	Неизвестно
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой	--	Очень редко	Неизвестно
Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения питания и метаболизма	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	--
	Экстрапирамидный синдром	--	Неизвестно	--

	Головная боль	Часто	Часто	--
	Гипертония	--	Очень редко	--
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	--
	Периферическая невропатия, невропатия	--	Очень редко	--
	Сонливость	Нечасто	Часто	--
	Потеря сознания	--	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	--
	Потеря сознания	Редко	--	--
	Тахикардия	Нечасто	--	--
	Аритмии (в том числе брадикардия, желудочная тахикардия, фибрилляция предсердий)	--	Очень редко	--
	Инфаркт миокарда	--	Очень редко	--
Со стороны сосудов	Гиперемия	--	Часто	--
	Гипотония	Редко	Нечасто	--
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	--	--
	Васкулит	--	Очень редко	Неизвестно
Со стороны дыхательной системы	Кашель	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Одышка	--	Нечасто	--
	Фаринголарингеальная боль	Нечасто	--	--
	Ринит	--	Нечасто	--
Гастроинтестинальные нарушения	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	--

Со стороны гепатобилиарной системы	Атипичные пробы функции печени, включая повышение уровня билирубина в крови	--	Очень редко *	Неизвестно
	Гепатит	--	Очень редко	--
	Внутрипеченочный холестаз, желтуха	--	Очень редко	--
Со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia	--	Нечасто	--
	Ангионевротический отек	--	Очень редко	Неизвестно
	Буллезный дерматит	--	--	Неизвестно
	Эритема	Нечасто	--	--
	Мультиформная эритема	--	Очень редко	--
	Экзантема	Редко	Нечасто	--
	Гипергидроз	Редко	Нечасто	--
	Светочувствительность реакции	--	Нечасто	--
	Зуд	Редко	Нечасто	Неизвестно
	Пурпура	--	Нечасто	--
	Сыпь	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
	Обесцвечивание кожи	--	Нечасто	--
	Крапивница и другие формы сыпи	--	Очень редко	--
	Эксфолиативный дерматит	--	Очень редко	--
Синдром Стивенса–Джонсона	--	Очень редко	--	
Отек Квинке	--	Очень редко	--	
Со стороны костно-мышечной системы	Артралгия	Нечасто	Нечасто	--
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	--
	Припухлость сустава	Нечасто	--	--
	Мышечные судороги	Редко	Нечасто	--
	Боль в мышцах	--	Нечасто	Неизвестно
	Припухлость голеностопного сустава	--	Часто	--
	Ощущение тяжести	Редко	--	--
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Увеличение уровня креатинина в крови	--	--	Неизвестно
	Расстройства мочеиспускания	--	Нечасто	--
	Никтурия	--	Нечасто	--
	Полиакиурия	Редко	Нечасто	--
	Полиурия	Редко	--	--
	Почечная недостаточность и нарушение функции почек	--	--	Неизвестно
Нарушение репродуктивной	Импотенция	--	Нечасто	--
	Эректильная дисфункция	Редко	--	--

системы	Гинекомастия	--	Нечасто	--
Общие нарушения	Астения	Часто	Нечасто	--
	Дискомфорт, недомогание	--	Нечасто	--
	Повышенная утомляемость	Часто	Часто	Нечасто
	Отек лица	Часто	--	--
	Гиперемия, приливы	Часто	--	--
	Боль в груди, не связанная с сердцем	--	Нечасто	--
	Отеки	Часто	Часто	--
	Периферические отеки	Часто	--	--
	Боль	--	Нечасто	--
Исследования	Отек мягких тканей	Часто	--	--
	Увеличение уровня калия в крови	--	--	Неизвестно
	Увеличение массы тела	--	Нечасто	--
	Уменьшение массы тела	--	Нечасто	--

* В основном связано с холестазаом.

Дополнительная информация по комбинации

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

Дополнительная информация по компонентам препарата

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

Амлодипин

Часто Сонливость, головокружение, ощущение сердцебиения, абдоминальная боль, тошнота, припухлость лодыжки.

Нечасто Бессонница, изменения настроения (включая беспокойство), депрессия, тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия, нарушение зрения (включая диплопию), шум в ушах, гипотензия, диспноэ, ринит, рвота, диспепсия, алоpecia, пурпура, изменение окраски кожи, гипергидроз, зуд, экзантема, 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, вентрикулярную тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение уровней ферментов печени, обычно связанное с холестазаом, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность.

Отмечались отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

Валсартан

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

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активной субстанции, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени или холестаз.

Сопутствующее 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 м²).

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

Тяжелая гипотензия.

Шок (включая кардиогенный шок).

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

Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействия, общие для комбинации

Исследование взаимодействия препарата Амлосартан с другими лекарственными средствами не проводилось.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными

Другие гипотензивные препараты

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

Сопутствующее применение не рекомендуется

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

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

Лекарственные средства, при сопутствующем применении которых следует быть внимательными

Ингибиторы СУР3А4

Сопутствующее применение амлодипина с более или менее мощными ингибиторами СУР3А4 (ингибиторами протеазы, азоловыми противогрибковыми, 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 быть необходимыми клинический мониторинг и коррекция доз.

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

Нет исследований эффектов индукторов CYP3A4 на амлодипин. Сопутствующее 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

Многokратное 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)

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 сопутствующего применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, склонным к развитию злокачественной гипертермии и при лечении злокачественных гипертермий.

Лекарственные средства, при сопутствующем применении которых следует быть внимательными

Другие

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

Взаимодействия, связанные с валсартаном

Одновременное применение не рекомендовано

Литий

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

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

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

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

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

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

Двойная блокада РААС с АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном

Результаты клинических исследований показали, что двойная блокада РААС при комбинированном применении ингибиторов АПФ, АРА или 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 нарушением функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

Другие

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

Особые указания

Безопасность и эффективность амлодипина при лечении гипертонического криза не установлены.

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

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

При возникновении артериальной гипотензии при применении Амлосартана пациента следует положить на спину и, при необходимости, провести 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

Амлосартан 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 Амлосартана пациентам с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Нарушение функции печени

Валсартан выводится главным образом в неизменном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется, и показатель AUC (концентрация в плазме –

время) выше у пациентов с повреждениями функции печени; рекомендации по дозировкам не установлены. Особая осторожность необходима при применении Амлосартана пациентам с нарушением функции печени легкой или умеренной степени или обструктивными заболеваниями желчного пузыря.

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

Нарушение функции почек.

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

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

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует принимать антагонист ангиотензина II валсартан, поскольку их ренин-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, наблюдались 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 Амлосартана следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке; повторное применение не рекомендуется.

Сердечная недостаточность/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 ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина вызывало развитие олигурии и/или прогрессирующей азотемии, а также (в редких случаях) острой почечной недостаточности и/или летального исхода. Подобные результаты отмечались при применении валсартана. Пациентам с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда следует оценивать функцию почек.

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

Стеноз аорты и митрального клапана

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют данные, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА или алискирена повышает риск развития 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, концентраций электролитов и артериального давления. Не следует совместно применять ингибиторы АПФ и АРА пациентам с диабетической нефропатией.

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

Применение при беременности и период лактации

Беременность

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

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

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

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

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

Период кормления грудью

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

Фертильность

Клинические исследования влияния на фертильность не проводили.

Валсартан

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

Амлодипин

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

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

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

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

Передозировка

Симптомы: До сих пор отсутствует опыт передозировки комбинации валсартана/амлодипина. Основным симптомом передозировки валсартана, вероятно, является выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может привести к нарастающей периферической вазодилатации и, вероятно, к рефлекторной тахикардии. Сообщали 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 Амлосартана, требует активной поддержки состояния сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль сердечной и дыхательной функций, подъем конечностей, внимания к объему циркулирующей жидкости и мочеиспускания. Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления можно применить сосудосуживающий препарат при отсутствии противопоказаний для его применения. При стойком снижении артериального давления, которое является следствием блокады кальциевых каналов, может быть целесообразным внутривенное введение кальция глюконата.

Выведение валсартана и амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере. По 3 или 5, или 6 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке.

Условия хранения

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

Следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство ПАО «Фармак» в Узбекистане

100000, г. Ташкент, ул. А. Кодырий, 39

Тел./факс: 71 235 77 13; 235 67 05