|  |  |
| --- | --- |
|   | **УТВЕРЖДЕНА**Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг, 10 мг/160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Амлодипин (в форме амлодипина бесилата), валсартан

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* амлодипин (в форме амлодипина бесилата), 5 мг

 валсартан, 80 мг (для дозировки 5 мг/80 мг)

амлодипин (в форме амлодипина бесилата), 5 мг

валсартан, 160 мг (для дозировки 5 мг/160 мг)

амлодипин (в форме амлодипина бесилата), 10 мг

валсартан, 160 мг (для дозировки 10 мг/160 мг)

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

[ОПИСАНИЕ ТАБЛЕТОК] таблетки (для дозировки 5 мг/80 мг).

ОПИСАНИЕ ТАБЛЕТОК таблетки (для дозировки 5 мг/160 мг).

ОПИСАНИЕ ТАБЛЕТОК таблетки (для дозировки 10 мг/160 мг)

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1 Показания к применению**

Лечение артериальной гипертензии.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] показан взрослым пациентам, артериальное давление (АД) которых не удается должным образом контролировать с помощью монотерапии амлодипином или валсартаном.

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

**Режим дозирования**

Рекомендуемая доза препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] - одна таблетка в сутки.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] 5 мг/80 мг может применяться у пациентов, АД которых не удается должным образом контролировать с помощью 5 мг амлодипина или 80 мг валсартана в режиме монотерапии.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] 5 мг/160 мг может применяться у пациентов, АД которых не удается должным образом контролировать с помощью 5 мг амлодипина или 160 мг валсартана в режиме монотерапии.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] 10 мг/160 мг может применяться у пациентов, АД которых не удается должным образом контролировать с помощью 10 мг амлодипина или 160 мг валсартана в режиме монотерапии либо с помощью препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в дозе 5 мг/160 мг.

Лекарственный препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] можно принимать с пищей или натощак.

Индивидуальное титрование дозы каждого из двух компонентов (например, амлодипин и валсартан) рекомендуется перед переходом на комбинацию фиксированной дозы. При клиническом соответствии, может быть рассмотрен прямой переход от монотерапии к фиксированной комбинации.

Для удобства, пациенты, получающие терапию амлодипином и валсартаном в отдельных таблетках/капсулах, могут быть переведены на терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], содержащим те же дозы активных компонентов.

**Особые группы пациентов**

*Дети*

Безопасность и эффективность комбинации амлодипина + валсартана у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

*Пациенты пожилого возраста*

Требуется соблюдать осторожность при применении лекарственного препарата у лиц пожилого возраста (65 лет и старше). При переводе удовлетворяющих критериям пожилых пациентов с гипертензией (см. раздел 4.1) на амлодипин или [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо использовать самую низкую допустимую дозу амлодипина в режиме монотерапии или компонента амлодипина, соответственно.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациентам с заболеваниями печени или обструктивными заболеваниями желчных путей (см. раздел 4.4). У пациентов со слабо или умеренно выраженной печеночной недостаточностью без признаков холестаза максимально рекомендуемая доза валсартана не должна превышать 80 мг. Рекомендации по дозировке амлодипина у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести отсутствуют. При переводе удовлетворяющих критериям пациентов с гипертензией (см. раздел 4.1) и нарушением функции печени на амлодипин или [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо использовать самую низкую допустимую дозу амлодипина в режиме монотерапии или компонента амлодипина, соответственно.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Клинические данные у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек отсутствуют. У больных с легкими и умеренными нарушениями функции почек коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется мониторинг уровня калия и креатинина в крови.

**Способ применения**

Перорально.

Рекомендуется запивать [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] небольшим количеством воды.

**4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующим веществам, а также к другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

- нарушения функции печени тяжелой степени, билиарный цирроз и холестаз

- одновременное применение препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] с лекарственными препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м2) (см. разделы 4.5 и 5.1)

- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)

- тяжелая гипотензия

- шок (включая кардиогенный шок)

- обструкция кровотока в выносящем тракте левого желудочка (гипертоническая обструктивная кардиомиопатия или выраженный стеноз аорты)

- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Безопасность и эффективность амлодипина у пациентов с гипертоническим кризом не была установлена.

*Беременность*

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) противопоказаны во время беременности. Кроме случаев, когда необходимо продолжать терапию АРАII, пациенток, планирующих беременность, необходимо перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют проверенный профиль безопасности для применения во время беременности. Лечение препаратами АРАII следует прекратить сразу после наступления беременности, и, если необходимо, назначается альтернативная терапия (см. разделы 4.3 и 4.6).

*Пациенты со сниженным уровнем натрия и/или межклеточной жидкости*

В плацебо-контролируемых исследованиях у 0,4% пациентов с неосложненной гипертензией, получавших комбинацию амлодипин + валсартан, отмечалась выраженная гипотензия. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой (с пониженным содержанием натрия и/или объемом, и получающих высокие дозы диуретиков), которые принимают блокаторы ангиотензин-рецепторов, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует провести коррекцию данного состояния или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить, при необходимости, провести внутривенную инфузию раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение может быть продолжено.

*Гиперкалиемия*

При одновременном назначении препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, лекарственных средств, содержащих калий, или других препаратов, которые могут повышать уровень калия (гепарин и др.) следует соблюдать осторожность и контролировать уровень калия в крови.

*Стеноз почечной артерии*

Следует с осторожностью применять [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] для лечения гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки, поскольку у них может увеличиваться мочевина крови и креатинин сыворотки.

*Трансплантация почки*

Опыт безопасного применения препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

*Печеночная недостаточность*

Валсартан выводится, главным образом, в неизмененном состоянии с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется и показатель AUC выше у пациентов с нарушениями функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] пациентам с легкими или умеренными заболеваниями печени или обструктивными заболеваниями желчных путей.

У пациентов со слабо или умеренно выраженной печеночной недостаточностью без признаков холестаза максимально рекомендуемая доза валсартана не должна превышать 80 мг.

*Почечная недостаточность*

У больных с легкими и умеренными нарушениями функции почек коррекции дозы препарата не требуется (СКФ>30 мл/мин/1,73 м2). У пациентов с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется мониторинг уровня калия и креатинина в крови.

*Первичный гиперальдостеронизм*

Пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не следует лечить антагонистом ангиотензина II валсартаном, поскольку их ренин-ангиотензиновая система поражена первичным заболеванием.

*Ангионевротический отек*

Имеются сообщения об ангионевротическом отеке, включающем отек гортани и голосовой щели, приводящих к обструкции дыхательных путей и/или к отеку лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, принимающих валсартан. У некоторых из этих пациентов имеется указание в анамнезе на развитие ангионевротического отека на фоне применения других препаратов, в том числе к ингибиторам АКФ. Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует немедленно отменить у пациентов, у которых развивается ангионевротический отек, и не следует назначать препарат повторно.

*Сердечная недостаточность / Постинфарктное состояние*

Как следствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у восприимчивых лиц сообщалось об изменении функции почек. У пациентов с тяжелым нарушением сердечно-сосудистой функции, у которых функция почек зависит преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лечение ингибиторами АКФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II может вызвать олигурию и/или прогрессирующую азотемию или в редких случаях острую почечную недостаточность. Сообщалось о похожих исходах на фоне применения валсартана. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или постинфарктным состоянием всегда должна включать оценку состояния почечной функции.

В длительном, плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) применение амлодипина у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III и IV по NYHA) неишемического характера ассоциировалось с повышением частоты развития отека легких несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте ухудшения сердечной недостаточности по сравнению с плацебо.

Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, должны использоваться с осторожностью у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, т.к. могут повысить риск развития сердечно-сосудистых событий и смертность.

*Стеноз аорты и митрального клапана*

Как и при применении других вазодилататоров, необходимо соблюдать особую осторожность у пациентов с выраженным аортальным или митральным стенозом не тяжелой степени.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия с двойной блокадой считается абсолютно необходимой, то она должна проводиться только под присмотром специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления. Ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангио­тензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Действие комбинации амлодипин + валсартан изучалось только в группах пациентов с гипертензией.

**4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

*Взаимодействия с другими препаратами, свойственные данной комбинации*

Исследования взаимодействия между лекарственными средствами не проводились с с комбинацией амлодипин + валсартан и другими лекарственными препаратами.

*Что следует учитывать при одновременном применении*

*Другие антигипертензивные средства*

Часто применяемые антигипертензивные средства (например, альфа-блокаторы, диуретики) и прочие лекарственные препараты, которые могут привести к развитию гипотензивных побочных эффектов (например, трициклические антидепрессанты, альфа-блокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы), могут усилить антигипертензивный эффект данной комбинации.

*Взаимодействия, связанные с применением амлодипина*

*Одновременное применение не рекомендуется*

*Грейпфрут и грейпфрутовый сок*

Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов биодоступность амлодипина может увеличиваться, что приводит к увеличению эффекта снижения АД.

*При одновременном применении необходимо соблюдать осторожность*

*Ингибиторы CYP3A4*

При одновременном применении амлодипина и сильных или умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные фунгициды, макролиды, например, эритромицин или клари­тро­мицин, верапамил или дилтиазем) возможно значительное повышение воздействия амлодипина. У пациентов пожилого возраста эти изменения фармакокинетики имеют более выраженное клиническое значение. Так, необходимо медицинское наблюдение и коррекция дозы.

*Индукторы СYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифамицин, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный)*

При одновременном применении известных индукторов CYP3A4 возможно изменение концентрации амлодипина в плазме крови. Так, во время и после одновременного применения мощных ингибиторов CYP3A4 (например, рифампицин, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный) необходимо контролировать АД и регулировать дозу препарата.

*Симвастатин*

Одновременное повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг увеличивает экспозицию симвастатина на 77% по сравнению с таковой при монотерапии симвастатином. Пациентам, получающим амлодипин, рекомендуется применять симвастатин в дозе не более 20 мг/сут.

*Дантролен (в/в введение)*

В экспериментах на животных после приема внутрь верапамила и в/в введения дантролена наблюдались случаи фибрилляции желудочков и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения БКК, в т.ч. амлодипина, у пациентов, склонных к развитию злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.

*Что следует учитывать при одновременном применении*

*Другие средства*

В ходе исследований клинического взаимодействия амлодипин не оказывал воздействия на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

*Взаимодействия, связанные с применением валсартана*

*Одновременное применение не рекомендуется*

*Литий*

Сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития и ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента или антагонистов рецептора ангиотензина II, включая валсартан. Так, рекомендуется проводить мониторинг уровня лития в сыворотке крови. При одновременном применении диуретиков и препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] риск токсического действия лития может возрастать.

*Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие пищевые добавки и другие вещества, которые могут увеличить содержание калия в сыворотке крови*

При необходимости одновременного применения валсартана с препаратами, влияющими на содержание калия, рекомендуется контролировать содержание калия в плазме крови.

*При одновременном применении необходимо соблюдать осторожность*

*НПВС, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота в дозе более 3 г/сут и другие неселективные НПВС*

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС возможно ослабление гипотензивного эффекта. Также вероятно увеличение риска развития нарушений функции почек и повышение содержания калия в плазме крови. В начале терапии рекомендуется оценить функцию почек, а также скорректировать нарушение водно-электролитного баланса.

*Ингибиторы транспортера захвата (рифампицин, циклоспорин) или транспортера оттока (ритонавир)*

Результаты исследования *in vitro* ткани печени человека свидетельствуют о том, что валсартан является субстратом транспортера печеночного захвата OATP1B1 и субстратом транспортера печеночного оттока MRP2. При одновременном назначении ингибиторов транспортера захвата (рифампицин, циклоспорин) или эффлюксного транспортера (ритонавир) может увеличиться системное воздействие валсартана.

*Двойная блокада РААС при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АКФ или алискирена*

Согласно результатам клинических исследований, двойная блокада РААС при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АКФ или алискиренаприводит к увели­чению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием препаратов, влияющих на РААС, в режиме монотерапии (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

*Иная*

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, ГХТЗ, амлодипином, глибенкламидом.

**4.6 Фертильность, беременность и лактация**

*Беременность*

*Амлодипин*

Безопасность и эффективность амлодипина при беременности не была установлена. В экспериментах на животных при введении препарата в высоких дозах признаки репродуктивной токсичности не наблюдались (см. раздел 5.3). Применение во время беременности рекомендуется только если отсутствует более безопасный альтернативный препарат и, если само заболевание несет больший риск для матери и эмбриона.

*Валсартан*

Не рекомендуется применять антагонисты рецепторов ангиотензина II во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано во время второго и третьего триместров беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности после воздействия ингибиторов АКФ в течение первого триместра беременности не были окончательными; однако небольшое повышение риска нельзя исключать. Несмотря на отсутствие контролируемых эпидемиологи­ческих данных о риске при применении ингибиторов рецепторов ангиотензина II, подобные риски могут существовать для этого класса препаратов. Кроме случаев, когда необходимо продолжать терапию АРАII, пациенток, планирующих беременность, необходимо перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют проверенный профиль безопасности для применения во время беременности. При наступлении беременности лечение AРАII следует немедленно прекратить, и, при необходимости, должна быть начата альтернативная терапия.

Воздействие AРАII в течение второго и третьего триместров, как известно, вызывает фетотоксич­ность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

При применении AРАII со второго триместра беременности, рекомендуется выполнение УЗИ и проверка функции почек и черепа.

Младенцы, матери которых принимали AРАII, должны наблюдаться на предмет гипотонии (см. разделы 4.3 и 4.4).

*Кормление грудью*

Амлодипин выделяется с грудным молоком человека. Процент материнской дозы, полученной младенцем, варьирует в пределах 3–7%, максимум 15%. Воздействие амлодипина на младенцев неизвестно. Информация по использованию препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в период грудного вскармливания отсутствует. Так, в период грудного вскармливания рекомендуется применять не [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], а альтернативные средства терапии с лучшими профилями безопасности, особенно в период вскармливания новорожденного или недоношенного младенца.

*Фертильность*

Клинические исследования оценки воздействия на фертильность на фоне применения комбинации амлодипин + валсартан не проводились.

*Валсартан*

Валсартан не оказывал побочных эффектов на репродуктивный потенциал самцов или самок крыс при приеме до 200 мг/кг/сутки внутрь. Эта доза в 6 раз превышает максимально рекомендуемую дозу у человека при расчете мг/м2 (принимаемый внутрь препарат в дозе 320 мг/сутки у пациента с массой тела 60 кг).

*Амлодипин*

У некоторых пациентов, которые получали блокаторы кальциевых каналов, наблюдались обра­тимые биохимические изменения в головке сперматозоидов. Клинических данных по поводу влияния амлодипина на фертильность недостаточно. В одном из исследований на крысах были обнаружены нежелательные реакции со стороны фертильности самцов (см. раздел 5.3).

**4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

При управлении транспортными средствами или работе с потенциально опасными механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения или слабости у пациентов, принимавших препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

Амлодипин оказывает умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Если пациенты при применении амлодипина испытывают головокружение, головная боль, усталость или тошноту, их реакция может нарушаться.

**4.8 Нежелательные реакции**

*Обзор профиля безопасности*

Безопасность комбинации амплодипин + валсартан оценили в пяти контролируемых клинических исследованиях с участием 5175 пациентов, 2613 из которых получили валсартан в комбинации с амлодипином. 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.

Список побочных действий

Нежелательные реакции были классифицированы по частоте с использованием следующих диапазонов и обозначений: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до <1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системно-органный класс**  | **Нежелательные реакции** | **Частота возникновения** |
| **комбинации амлодипин + валсартан** | **Амлодипин** | **Валсартан** |
| Инфекции и инвазии | Назофарингит | Часто | — | — |
| Грипп | Часто | — | — |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Снижение уровня гемоглобина и гематокрита | — | — | Неизвестно |
| Лейкопения | — | Очень редко | — |
| Нейтропения | — | — | Неизвестно |
| Тромбоцитопения, иногда с пурпурой | — | Очень редко | Неизвестно |
| Нарушения со стороны иммун­ной системы | Гиперчувствительность | Редко | Очень редко | Неизвестно |
| Нарушения метаболизма и питания | Анорексия | Нечасто | — | — |
| Гиперкальциемия | Нечасто | — | — |
| Гипергликемия | — | Очень редко | — |
| Гиперлипидемия | Нечасто | — | — |
| Гиперурикемия | Нечасто | — | — |
| Гипокалиемия | Часто | — | — |
| Гипонатриемия | Нечасто | — | — |
| Психические нарушения  | Депрессия | — | Нечасто | — |
| Тревога | Редко | — | — |
| Бессонница / расстройства сна | — | Нечасто | — |
| Перепады настроения | — | Нечасто | — |
| Спутанность сознания | — | Редко | — |
| Нарушения со стороны нервной системы | Нарушение координации | Нечасто | — | — |
| Головокружение | Нечасто | Часто | — |
| Постуральное головокружение | Нечасто | — | — |
| Дисгевзия | — | Нечасто | — |
| Экстрапирамидные симптомы | — | Неизвестно | — |
| Головная боль | Часто | Часто | — |
| Гипертония | — | Очень редко | — |
| Парестезия | Нечасто | Нечасто | — |
| Периферическая нейропатия, нейропатия | — | Очень редко | — |
| Сонливость | Нечасто | Часто | — |
| Обморок | — | Нечасто | — |
| Тремор | — | Нечасто | — |
| Гипестезия | — | Нечасто | — |
| Нарушения со стороны органа зрения | Нарушение зрения | Редко | Нечасто | — |
| Снижение остроты зрения | Нечасто | Нечасто | — |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта | Звон в ушах | Редко | Нечасто | — |
| Вертиго | Нечасто | — | Нечасто |
| Нарушения со стороны сердца | Ощущение сердцебиения | Нечасто | Часто | — |
| Обморок | Редко | — | — |
| Тахикардия | Нечасто | — | — |
| Аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) | — | Очень редко | — |
| Инфаркт миокарда | — | Очень редко | — |
| Нарушения со стороны сосудов | Приливы | — | Часто | — |
| Гипотензия | Редко | Нечасто | — |
| Ортостатическая гипотензия | Нечасто | — | — |
| Васкулит | — | Очень редко | Неизвестно |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель | Нечасто | Очень редко | Нечасто |
| Одышка | — | Нечасто | — |
| Боль в фаринголарингеальной области | Нечасто | — | — |
| Ринит | — | Нечасто | — |
| Желудочно-кишечные нарушения | Дискомфорт в животе, боль в эпигастрии | Нечасто | Часто | Нечасто |
| Изменение ритма дефекации | — | Нечасто | — |
| Запор | Нечасто | — | — |
| Диарея | Нечасто | Нечасто | — |
| Сухость во рту | Нечасто | Нечасто | — |
| Диспепсия | — | Нечасто | — |
| Гастрит | — | Очень редко | — |
| Гиперплазия десен | — | Очень редко | — |
| Тошнота | Нечасто | Часто | — |
| Панкреатит | — | Очень редко | — |
| Рвота | — | Нечасто | — |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводя­щих путей | Аномальные значения печеноч­ных проб, включая повышение уровня билирубина в крови | — | Очень редко\* | Неизвестно |
| Гепатит | — | Очень редко | — |
| Внутрипеченочный холестаз, желтуха | — | Очень редко | — |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Алопеция | — | Нечасто | — |
| Ангионевротический отек | — | Очень редко | Неизвестно |
| Буллезный дерматит | — | — | Неизвестно |
| Эритема | Нечасто | — | — |
| Мультиформная эритема | — | Очень редко | — |
| Экзантема | Редко | Нечасто | — |
| Гипергидроз | Редко | Нечасто | — |
| Реакция фоточувствительности | — | Нечасто | — |
| Зуд | Редко | Нечасто | Неизвестно |
| Пурпура | — | Нечасто | — |
| Сыпь | Нечасто | Нечасто | Неизвестно |
| Изменение цвета кожи | — | Нечасто | — |
| Крапивница и другие формы сыпи | — | Очень редко | — |
| Эксфолиативный дерматит | — | Очень редко | — |
| Синдром Стивенса-Джонсона | — | Очень редко | — |
| Отек Квинке | — | Очень редко | — |
| Токсический эпидермальный некролиз | — | Неизвестно | — |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединитель-ной ткани | Артралгия | Нечасто | Нечасто | — |
| Боль в спине | Нечасто | Нечасто | — |
| Припухлость сустава | Нечасто | — | — |
| Мышечные судороги | Редко | Нечасто | — |
| Миалгия | — | Нечасто | Неизвестно |
| Припухлость голеностопного сустава | — | Часто | — |
| Ощущение тяжести | Редко | — | — |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Повышенный уровень креатинина в крови | — | — | Неизвестно |
| Расстройство мочеиспускания | — | Нечасто | — |
| Ноктурия | — | Нечасто | — |
| Полиакиурия | Редко | Нечасто | — |
| Полиурия | Редко | — | — |
| Острая почечная недостаточ­ность и нарушение функции почек | — | — | Неизвестно |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Импотенция | — | Нечасто | — |
| Эректильная дисфункция | Редко | — | — |
| Гинекомастия | — | Нечасто | — |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Астения | Часто | Нечасто | — |
| Дискомфорт, недомогание | — | Нечасто | — |
| Утомление | Часто | Часто | Нечасто |
| Отек лица | Часто | — | — |
| Гиперемия, приливы | Часто | — | — |
| Боль в груди, не связанная с сердцем | — | Нечасто | — |
| Эдема | Часто | Часто | — |
| Периферический отек | Часто | — | — |
| Боль | — | Нечасто | — |
| Отек мягких тканей | Часто | — | — |
| Лабораторные и инструментальные данные | Увеличение уровня калия в крови | — | — | Неизвестно |
| Увеличение веса | — | Нечасто | — |
| Уменьшение веса | — | Нечасто | — |

\* В основном связано с холестазом.

*Дополнительная информация по комбинации*

Периферический отек, известный побочный эффект амлодипина у пациентов, получавших комбинацию амплодипин/валсартан, в целом отмечался с меньшей частотой, чем на фоне применения амлодипина отдельно. В ходе проведения двойных слепых контролируемых клинических исследований отмечалась следующая частота периферического отека с учетом дозы:

|  |  |
| --- | --- |
| Процент пациентов с периферическим отеком | Валсартан (мг) |
|  | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| Амлодипин (мг) | 0 | 3,0 | 5,5 | 2,4 | 1,6 | 0,9 |
|  | 2,5 | 8,0 | 2,3 | 5,4 | 2,4 | 3,9 |
|  | 5 | 3,1 | 4,8 | 2,3 | 2,1 | 2,4 |
|  | 10 | 10,3 | Н/П | Н/П | 9,0 | 9,5 |

Средняя частота периферического отека, равномерно распределенная во всем интервале доз, составляла 5,1% для комбинации амлодипин/валсартан.

*Дополнительная информация по компонентам препарата*

Нежелательные реакции, ранее отмечавшиеся при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или валсартана), могут возникать и при применении комбинации амлодипин + валсартан, 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, припухлость лодыжки. |
| *Нечасто* | Бессонница, изменения настроения (включая беспокойство), депрессия, тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия, нарушение зрения (включая диплопию), шум в ушах, гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, миалгия, мышечные судороги, боль, нарушение мочеиспускания, учащенное мочеиспускание, 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, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение уровня ферментов печени\*, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация. |
| *Неизвестно* | Токсический эпидермальный некролиз |

\* В основном связано с холестазом.

Отмечались отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

*Валсартан*

*Неизвестно* Снижение уровня гемоглобина, снижение 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.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**4.9 Передозировка**

*Симптомы*

Данные о случаях передозировки для [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] отсутствуют. При передозировке валсартана можно ожидать развитие выраженного снижения АД и головокружения. Передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении выраженного и длительного снижения АД вплоть до развития шока с летальным исходом.

*Лечение*

Если препарат был принят недавно, рвота или промывание желудка могут быть эффективными. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в срок до двух часов после приема амплодипина сопровождалось выраженным снижением абсорбции амлодипина. В случае возникновения выраженного снижения АД на фоне передозировки [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] больного следует уложить, приподняв ноги, и принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль деятельности сердца и дыхательной системы, объема циркулирующей крови (ОЦК) и количества выделяемой мочи. Для поддержания нормального тонуса сосудов при отсутствии противопоказаний возможно применение вазопрессорных препаратов. Возможно введение глюконата кальция внутривенно для устранения эффектов блокады кальциевых каналов.

Эффективность гемодиализа для удаления валсартана и амлодипина сомнительна.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензина II антагонисты, комбинации. Ангиотензина II антагонисты и блокаторы кальциевых каналов. Валсартан и амлодипин.

Код ATХ: C09DB01

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] содержит два активных вещества с дополняющим друг друга механизмом контроля АД у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, валсартан — к классу антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим гипотензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с их раздельным применением.

*Амлодипин/валсартан*

Комбинация амлодипина и валсартана аддитивно дозозависимо в терапевтическом диапазоне доз снижает АД. При приеме одной дозы комбинации амлодипин + валсартан гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 часов.

Плацебо-контролируемые исследования

Более 1400 пациентов с артериальной гипертензией применяли комбинацию амлодипин + валсартан один раз в сутки в двух плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании изучали пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией легкой или умеренной степени (среднее диастолическое давление в сидячем положении ≥95 и <110 мм рт. ст.). Исключались пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений: с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 1 типа и плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа, с инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе за последний год.

Активно-контролируемые исследования с участием пациентов без ответа на монотерапию

В мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом исследовании в параллельных группах установлена нормализация артериального давления (до установления диастолического давления <90 мм рт. ст. в конце испытания) у пациентов, артериальное давление которых не контролировалось должным образом с помощью монотерапии валсартаном в дозе 160 мг, а именно у 75% пациентов, получавших 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана и 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 привело к дополнительному снижению систолического/диастолического давления на 6,0/4,8 мм рт. ст. и 3,9/2,9 мм рт. ст. соответственно по сравнению с пациентами, которые применяли только 160 мг валсартана.

В мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом исследовании в параллельных группах установлена нормализация артериального давления (до установления диастолического давления <90 мм рт. ст. в конце испытания) у пациентов, артериальное давление которых не контролировалось должным образом с помощью монотерапии амлодипином в дозе 10 мг, а именно у 78% пациентов, получавших 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана по сравнению с 67% пациентов, получавших 10 мг валсартана. Добавление 160 мг валсартана привело к дополнительному снижению систолического/
диастолического давления на 2,9/2,1 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, которые применяли только 10 мг амлодипина.

Комбинация амлодипин + валсартан изучался и в активно контролируемом исследовании с участием 130 пациентов с эссенциальной гипертензией, со средним диастолическим давлением в положении сидя ≥110 мм рт. ст. и <120 мм рт. ст. В этом исследовании (начальный уровень АД 171/113 мм рт. ст.) схема дозирования комбинации амлодипин + валсартан от 5 мг/160 мг до 10 мг/160 мг снижала артериальное давление в положении сидя на 36/29 мм рт. ст. по сравнению с 32/28 мм рт. ст. при применении схемы дозирования лизиноприла/гидрохлоротиазида 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

В двух длительных исследованиях было доказано, что эффект комбинации амлодипин + валсартан сохранялся более одного года. Внезапная отмена комбинации амлодипин + валсартан не приводила к быстрому повышению артериального давления.

Возраст, пол, расовая принадлежность и индекс массы тела (≥30 кг/м2, <30 кг/м2) не влияли на клинический ответ при применении комбинации амлодипин + валсартан.

Действие комбинации амлодипин + валсартан изучалось только в группах пациентов с гипертензией. Проводились исследования валсартана с участием пациентов с сердечной недостаточностью и в пост­инфарктном периоде. Проводились исследования амлодипина с участием пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца.

*Амлодипин*

Амлодипин в составе [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] ингибирует трансмембранное проникновение ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, что обусловливает уменьшение периферического сосудистого сопротивления и приводит к снижению артериального давления. Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается по дигидропиридиновым и негидропиридиновым местам связи. Сократительные процессы в сердечной мышце и гладких мышцах сосудов зависят от прохождения внеклеточного кальция в клетки через специфические ионные каналы.

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

Эффект коррелирует с концентрациями в плазме у молодых и пожилых пациентов.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к снижению резистентности почечных сосудов и повышение скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной 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 у здоровых животных и людей, даже при совместном введении с бета-блокаторами людям.

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

*Применение у пациентов с гипертензией*

Рандомизированное, двойное слепое, исследование заболеваемости и смертности под названием «Исследование антигипертензивной и гиполипидемической терапии для предупреждения сердечного приступа» [Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial] (ALLHAT) было проведено с целью сравнения новых методов терапии: применение амлодипина в дозе 2,5–10 мг в сутки (блокатора кальциевых каналов) или применение лизиноприла в дозе 10–40 мг в сутки (ингибитора АКФ) в качестве первой линии терапии по сравнению с применением тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5–25 мг в сутки при легкой и умеренной артериальной гипертензии.

В целом 33357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет или старше были рандомизированы с последующим наблюдением за участниками в среднем в течение 4.9 года. У пациентов было в наличии хотя бы по одному дополнительному фактору риска развития ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе (> 6 месяцев до включения в исследование) или документальное подтверждение другого заболевания сердечно-сосудистой системы с признаками атеросклероза (всего 51,5 %), сахарный диабет 2 типа (36,1%), концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности <35 мг/дл или <0,906 ммоль/л (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная с помощью электрокардиографии или эхокардиографии (20,9%), курение сигарет на момент включения в исследование (21,9%).

Первичной конечной точкой было сочетание случаев ишемической болезни сердца со смертельным исходом или инфаркта миокарда без смертельного исхода. Значимых различий в первичной конечной точке при сравнении терапии амлодипином и хлорталидоном не наблюдалось: отношение рисков (ОР) составило 0,98, 95% ДИ (0,90–1,07), p = 0,65. Среди вторичных конечных точек количество случаев развития сердечной недостаточности (компонент композитной конечной точки воздействия на сердечно-сосудистую систему) было значимо больше в группе применения амлодипина по сравнению с группой применения хлорталидона (10,2% по сравнению с 7,7%, ОР = 1,38, 95% ДИ (1,25–1,52), p <0,001). Однако не было отмечено значимых различий по показателю смертности по всем причинам между группами применения амлодипина и хлорталидона, ОР = 0,96, 95% ДИ [0,89–1,02], p = 0,20.

*Валсартан*

Валсартан - активный, мощный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II в плазме крови вследствие блокады АТ1 -рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные АТ2 рецепторы, что уравновешивает эффект АТ1 рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной активности агониста относительно АТ1 рецепторов и обладает гораздо большей (примерно в 20000 раз) родство с АТ1 рецепторами, чем с АТ2 рецепторами.

Валсартан не ингибирует АКФ, известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Исходя из отсутствия влияния на АКФ и потенцирование активности брадикинина или субстанции Р, применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, как правило, не сопровождается кашлем. В клинических исследованиях, в которых валсартан сравнивали с ингибитором АКФ, частота развития сухого кашля была значительно ниже (р <0,05) у пациентов, получавших валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АКФ (2,6% по сравнению с 7,9 % соответственно). У пациентов, у которых развивался сухой кашель на фоне лечения ингибитором АКФ, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19,0% случаев, тогда как в группе больных, получавших лечение ингибитором АКФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев (р <0,05). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые, как известно, играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

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

После назначения внутрь разовой дозы препарата у большинства больных начало антигипертензивного действия отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4–6 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При регулярном применении препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2–4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапная отмена валсартана не влечет к восстановлению артериальной гипертензии или к другим побочным клиническим явлениям.

*Прочее: двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

В двух больших рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET – продолжа­ющееся исследование по установлению конечных точек при применении телмисартана в виде монотерапии и в комбинации с рамиприлом [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial], и VA NEPHRON -D - исследование нефропатии при сахарном диабете, спонсируемое Министерством по делам ветеранов [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) изучали применение комбинации ингибитора АКФ и БРА.

Исследование ONTARGET проводилось с участием пациентов с сердечно-сосудистым или цереброваскулярным заболеванием, или диабетом 2 типа с подтвержденным поражением органов-мишеней в анамнезе. Исследование VA NEPHRON-D проводилось с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не показали значительного положительного влияния на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотонии по сравнению с монотерапией. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АКФ и АРА.

Так, ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4).

ALTITUDE (Исследования с установлением конечных точек сердечно-сосудистых заболеваний и болезни почек при применении алискирена у больных сахарным диабетом 2 типа [Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints]) - исследование, целью которого было выявление пользы добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АКФ или АРА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, сердечно-сосудистым заболеваниям или сочетанием обоих. Исследование было прекращено на ранней стадии из-за повышенного риска возникновения осложнений терапии. Летальные исходы по причине сердечно-сосудистой патологии и инсульта были численно более частыми в группе применения алискирена, чем в группе плацебо, при этом в группе применения алискирена, по сравнению с группой плацебо, также чаще сообщалось о развитии нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек).

**5.2 Фармакокинетические свойства**

*Линейность*

Амлодипин и валсартан проявляют линейность фармакокинетики.

Амлодипин/валсартан

После приема комбинации амлодипин + валсартан внутрь максимальные уровни валсартана и амлодипина в плазме крови достигаются через 3 и 6–8 часов, соответственно. Скорость и степень всасывания комбинации амлодипин + валсартан эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при назначении в отдельных таблетках.

Амлодипин

*Абсорбция:* после приема внутрь терапевтических доз амлодипина в режиме монотерапии максимальные уровни амлодипина в плазме крови достигаются через 6–12 часов. Абсолютная биодоступность варьирует в диапазоне 64%-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

*Распределение:* Объем распределения - 21 л/кг. В исследованиях амлодипина *in vitro* доказано, что приблизительно 97,5% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы.

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

*Элиминация:* Выведение амлодипина из плазмы двухфазное, с полупериодом выведения приблизительно 30–50 часов. Равновесные уровни в плазме достигаются после постоянного введения на протяжении 7–8 дней. Десять процентов начального амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

Валсартан

*Абсорбция:* после приема валсартана внутрь пик концентрации валсартана в плазме достигается на протяжении 2–4 часа. Средняя биодоступность — 23%. Пища уменьшает фармакологи­ческую активность валсартана (оценивается с помощью AUC) приблизительно на 40%, а пик концентрации в плазме (Cmax) — на 50%, хотя через 8 часов после приема концентрация валсартана в плазме одинакова в группе пациентов, которые принимали препарат натощак, и в группе пациентов, которые принимали 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 мере не трансформируется, поскольку только 20% дозы переходит в метаболиты. В плазме в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана) идентифицирован гидроксиметаболит. Данный метаболит фармакологически неактивен.

*Элиминация:* Валсартан демонстрирует мультиэкспоненциальную кинетику распада (t½α <1 ч и t½ß около 9 ч). Валсартан выводится, главным образом, в неизмененном состоянии с калом (приблизительно 83% от дозы) и мочой (около 13% от дозы). После внутривенного введения клиренс валсартана в плазме составляет приблизительно 2 л/ч, а его ренальный клиренс — приблизительно 0,62 л/ч (приблизительно 30% от общего клиренса). Период полувыведения валсартана — 6 часов.

*Особые группы пациентов*

*Дети (младше 18 лет)*

Фармакокинетические данные у детей отсутствуют.

*Пожилые пациенты (65 лет и старше)*

У молодых и пожилых пациентов отмечается идентичное время до достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови. У пожилых пациентов клиренс амлодипина снижается, увеличивая площадь под кривой (AUC) и период полувыведения. Среднее системное значение AUC валсартана на 70% выше у пожилых, чем у молодых. Так, при повышении дозировки следует проявлять осторожность.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Нарушения функции почек существенным образом не влияют на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось, для препарата, почечный клиренс которого составляет лишь 30% общего клиренса, не наблюдалось взаимосвязи между функцией почек и системной экспозицией валсартана.

*Нарушение функции печени*

Клинические данные по применению амлодипина у пациентов с нарушением функции печени очень ограничены. У пациентов с нарушением функции печени отмечается уменьшенный клиренс амлодипина с повышением AUC примерно на 40–60%. В среднем у пациентов с хроническими заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести экспозиция (определено по показателю AUC) валсартана в два раза выше, чем у взрослых добровольцев (сгруппированные по возрасту, полу и массе тела). Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с заболеванием печени (см. раздел 4.2).

**5.3. Данные доклинической безопасности**

Амлодипин/валсартан

В ходе экспериментов на животных отмечались следующие побочные реакции с возможной клинической значимостью: У самцов крыс отмечались гистопатологические признаки воспаления железистого желудка при воздействии, примерно в 1,9 раз (валсартан) и 2,6 раз (амлодипин) превышающем клинические дозы 160 мг валсартана и 10 мг амлодипина. При более высоком воздействии у самцов и у самок наблюдалось изъязвление и эрозия слизистой желудка. Похожие изменения наблюдались и в группе монотерапии валсартаном (воздействие в 8,5–11,0 раз превышало клиническую дозу 160 мг валсартана).

При воздействии, в 8–13 раз (валсартан) и в 7–8 раз (амлодипин) превышающем клиническую дозу валсартана (160 мг) и амлодипина (10 мг), сообщалось о повышенной частоте и степени тяжести базофилии эпителия почечных канальцев/гиалинизации, дилатации и мочевых цилиндров, а также воспалении интерстициальных лимфоцитов и артериолярной гипертрофии. Похожие изменения наблюдались и в группе монотерапии валсартаном (воздействие в 8,5–11,0 раз превышало клиническую дозу 160 мг валсартана).

В ходе исследований эмбриофетального развития у крыс наблюдалась повышенная частота расширенных мочеточников, недоразвитых сегментов грудины и неосифицированных фаланг передней лапы при воздействии, примерно в 12 раз (валсартан) и 10 раз (амлодипин) превышающем клинические дозы валсартана (160 мг) и амлодипина (10 мг). Расширенные мочеточники обнаружили и в группе монотерапии валсартаном (воздействие в 12 раз превышало клиническую дозу 160 мг валсартана). В настоящем исследовании отмечались умеренные признаки материнской токсичности (умеренное снижение массы тела). Доза, не вызывающая наблюдаемых эффектов на развитие, в 3 раза (валсартан) и 4 раза (амлодипин) превосходила клиническое воздействие (с учетом AUC).

Признаков мутагенности, кластогенности или канцерогенности для отдельных компонентов не отмечалось.

Амлодипин

*Репродуктивная токсикология*

В исследованиях репродуктивной функции у крыс и мышей обнаружили отсроченную дату родов, увеличенную длительность родовой деятельности и сниженную выживаемость потомства при введении препарата в дозах, в 50 раз превышающих максимально рекомендуемую дозу у людей в расчете на мг/кг.

*Нарушение фертильности*

Не оказывалось воздействия на фертильность крыс, получавших амлодипин (самцы за 64 дней и самки за 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сутки (в 8 раз\* превышающих максимально рекомендуемую дозу у человека 10 мг в пересчете на мг/м2). В ходе другого исследования на крысах, в котором самцы крыс получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сопоставимой с дозой для человека в пересчете на мг/кг, выявили сниженный уровень фолликулостимулирующего гормона в плазме крови и тестостерона, а также снижение плотности спермы и количества зрелых сперматидов и клеток Сертоли.

*Канцерогенез, мутагенез*

У крыс и мышей, получавших амлодипин в течение двух лет в концентрации, рассчитанной для получения препарата в суточных дозах 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сутки, признаков канцерогенности не обнаружено. Самая высокая доза (идентичная у мышей и в два раза\* превышающая максимально рекомендуемую клиническую дозу у крыс 10 мг в пересчете на мг/м2) приближалась к максимальной переносимой дозе у мышей, но не у крыс.

В исследованиях мутагенности не обнаружено связанного с применением препарата воздействия на гены или хромосомы.

\* С учетом веса пациента (50 кг)

Валсартан

Доклинические данные не выявили вероятности какого-либо специфического вредного воз­действия на человека, о чем свидетельствуют стандартные исследования фармакологических параметров безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, потенциала канцерогенности, токсичности в отношении репродуктивной функции и развития.

При введении крысам токсичных для материнского организма доз (600 мг/кг/сутки) в течение последних дней гестации и лактации привело к сниженной выживаемости, сниженной прибавке в весе и замедленному постнатальному развитию (отлипание ушной раковины и открытие ушного канала) у потомства (см. раздел 4.6). Эти дозы у крыс (600 мг/кг/сутки) примерно в 18 раз превышают максимально рекомендуемую дозу у человека в пересчете на мг/м2 (принимаемый внутрь препарат в дозе 320 мг/сутки у пациента с массой тела 60 кг).

В ходе неклинических исследований безопасности применение высоких доз валсартана
(200–600 мг/кг массы тела) у крыс привело к снижению уровня красных клеток крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) и признакам изменений почечной гемодинамики (незначительно повышенный уровень азота в мочевине, гиперплазия почечных канальцев и базофилия у самцов). Эти дозы у крыс (200 и 600 мг/кг/сутки) примерно в 6 и 18 раз превышали максимально рекомендуемую дозу у человека в пересчете на мг/м2 (принимаемый внутрь препарат в дозе 320 мг/сутки у пациента с массой тела 60 кг).

При введении препарата мартышкам в сопоставимых дозах отмечались сопоставимые, хотя и более выраженные изменения, преимущественно в почках, где изменения переросли в нефропатию, включая повышенный уровень азота мочевины крови и креатинина.

У обоих видов отмечалась и гипертрофия юкстагломерулярных клеток в почке. Считалось, что все изменения были вызваны фармакологическим действием валсартана, что привело к пролонгированной гипотензии, особенно у мартышек. При применении терапевтических доз валсартана у людей гипертрофия юкстагломерулярных клеток в почке, похоже, не считалась особо значимой.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

**-** [согласно НД РК]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2. Несовместимость**

Не применимо

**6.3** **Срок годности**

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

[условия хранения согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5 Форма выпуска и упаковка**

[Описание упаковки согласно НД РК]

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Нет особых требований к утилизации.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: [Заполняется на национальном уровне]

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): [Заполняется на национальном уровне]

**10. Дата пересмотра текста**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>