

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Вамлосет<sup>®</sup>**  
**Vamloset<sup>®</sup>**

**Торговое наименование:** Вамлосет<sup>®</sup>

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
амлодипин + валсартан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

*Активные вещества:*

**1 таблетка 5 мг/80 мг:** 6,94 мг амлодипина бесилата (эквивалентно амлодипину 5 мг) и 80 мг валсартана.

**1 таблетка 5 мг/160 мг:** 6,94 мг амлодипина бесилата (эквивалентно амлодипину 5 мг) и 160 мг валсартана.

**1 таблетка 10 мг/160 мг:** 13,88 мг амлодипина бесилата (эквивалентно амлодипину 10 мг) и 160 мг валсартана.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, магния стеарат, крокармеллоза натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат.

*Оболочка пленочная:* Опадрай II белый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, макрогол, талк), краситель железа оксид желтый (E172).

**Описание**

*Таблетки 5 мг + 80 мг:* круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета с возможными темными вкраплениями, с фаской.

*Таблетки 5 мг + 160 мг:* овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета с возможными темными вкраплениями.

*Таблетки 10 мг + 160 мг:* овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист).

**Код АТХ:** C09DB01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Комбинированный гипотензивный препарат, содержащий два действующих вещества с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД). Амлодипин, производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК), валсартан – к классу антагонистов рецепторов ангиотензина II. Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим антигипертензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с АД при их раздельном применении.

**Амлодипин**

Амлодипин – производное дигидропиридина, БМКК, оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие. Ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и АД.

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается как с дигидропиридиновыми, так и с недигидропиридиновыми рецепторами.

Амлодипин в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией вызывает расширение кровеносных сосудов, что приводит к снижению АД (в положении «лежа» и «стоя»). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и концентрации катехоламинов в плазме крови при длительном применении амлодипина.

При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов и повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного кровотока без изменения фильтрационной фракции и степени протеинурии.

Амлодипин, как и другие БМКК, у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) вызывает изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке (или стимуляции): отмечалось незначительное увеличение сердечного индекса, без существенного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ (dP/dt) и конечное диастолическое давление и конечный диастолический объем ЛЖ. Гемодинамические исследования у интактных животных и людей показали, что снижение АД при применении амлодипина в диапазоне терапевтических доз не вызывает отрицательного инотропного эффекта, даже при одновременном применении с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и людей. Применение амлодипина в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией не сопровождалось нежелательными изменениями на ЭКГ.

Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

#### **Валсартан**

Валсартан является активным и селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II) для приема внутрь, небелковой природы.

Избирательно блокирует рецепторы подтипа  $AT_1$ , которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышение плазменной концентрации ангиотензина II вследствие блокады  $AT_1$ -рецепторов под действием валсартана может стимулировать незаблокированные  $AT_2$ -рецепторы, которые противодействуют эффектам при стимуляции  $AT_1$ -рецепторов. Валсартан не обладает агонистической активностью в отношении  $AT_1$ -рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа  $AT_1$  примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа  $AT_2$ .

Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ, не потенцируются эффекты брадикинина или субстанции P, поэтому при приеме АРА II маловероятно развитие сухого кашля.

В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6 % пациентов, получавших валсартан, и у 7,9 % – получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании, включавшем пациентов, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5 % случаев, при лечении тиазидным диуретиком – в 19,0 % случаев. В то же время в группе пациентов, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5 % случаев ( $p < 0,05$ ).

Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

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

После приема внутрь разовой дозы валсартана антигипертензивный эффект развивается в течение 2 часов у большинства пациентов. Максимальное снижение АД достигается в течение

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

4-6 часов. Антигипертензивный эффект валсартана сохраняется в течение 24 часов после его приема. При повторном применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается через 2-4 недели и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапное прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями. Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функциональные классы по классификации NYHA) приводит к значительному уменьшению числа госпитализаций. Этот эффект максимально выражен у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или  $\beta$ -адреноблокаторы. При приеме валсартана у пациентов с левожелудочковой недостаточностью (стабильное клиническое течение) или с нарушением функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности.

#### **Амлодипин/Валсартан**

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

Доказана клиническая эффективность комбинации амлодипина/валсартана у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (среднее диастолическое АД (ДАД)  $\geq 95$  мм рт. ст. и  $< 110$  мм рт. ст.) без осложнений в сравнении с плацебо.

Уровень снижения АД в положении «сидя» при артериальной гипертензии с ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст. и  $< 120$  мм рт. ст. сравнимо с применением комбинации ингибитора АПФ и тиазидного диуретика.

Антигипертензивный эффект сохраняется длительно. Внезапное прекращение приема препарата не сопровождается резким повышением АД (отсутствует синдром «отмены»).

Терапевтическая эффективность не зависит от возраста, пола, расы пациента и индекса массы тела.

При применении комбинированной терапии амлодипин/валсартан достигается сопоставимый контроль АД при меньшей вероятности развития периферических отеков у пациентов с ранее достигнутым контролем АД и выраженными периферическими отеками на фоне терапии амлодипином.

#### **Фармакокинетика**

##### *Линейность*

Фармакокинетика амлодипина и валсартана характеризуется линейностью.

##### **Амлодипин**

##### *Всасывание*

После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64-80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

##### *Распределение*

Объем распределения ( $V_d$ ) составляет примерно 21 л/кг. По данным исследований *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией примерно 97,5 % циркулирующего препарата связывается с белками плазмы крови.

Концентрация амлодипина в плазме крови коррелирует с клиническим эффектом как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста.

##### *Метаболизм*

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

##### *Выведение*

Выведение амлодипина из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются после продолжительного применения внутрь в течение 7-8 дней. 10 % неизмененного амлодипина и 60 % амлодипина в виде метаболитов выводится почками.

##### **Валсартан**

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

#### *Всасывание*

После приема валсартана внутрь  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 2-3 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %. При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под кривой «концентрация-время» (AUC)) на 40 %, а  $C_{max}$  – почти на 50 %, но примерно через 8 часов после приема препарата внутрь плазменные концентрации валсартана в группе пациентов, принимавших его с пищей, и в группе, принимавшей натощак, выравниваются. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

#### *Распределение*

$V_d$  валсартана в период равновесного состояния после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97 %), преимущественно альбуминами.

#### *Биотрансформация*

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20 % принятой дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

#### *Выведение*

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ( $T_{1/2\alpha} < 1$  часа и  $T_{1/2\beta}$  около 9 часов). Валсартан выводится в основном в неизменном виде через кишечник (около 83 %) и почками (около 13 %). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30 % общего клиренса).  $T_{1/2}$  валсартана составляет 6 часов.

#### **Амлодипин/Валсартан**

После приема внутрь комбинации амлодипин/валсартан  $C_{max}$  валсартана и амлодипина в плазме крови достигаются через 3 и 6-8 часов, соответственно. Скорость и степень всасывания эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них по отдельности.

#### **Фармакокинетика у отдельных групп пациентов**

##### *Дети и подростки < 18 лет*

Нет фармакокинетических данных по применению препарата у данной группы пациентов.

##### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

Время достижения  $C_{max}$  амлодипина в плазме крови у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и  $T_{1/2}$ .

У пациентов пожилого возраста средние значения системного воздействия (AUC) валсартана несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста. Однако это не было клинически значимым. Учитывая хорошую переносимость амлодипина и валсартана у пациентов пожилого возраста и более молодого возраста, рекомендуется применять обычные режимы дозирования.

##### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются. Не было выявлено корреляции между функцией почек (клиренс креатинина – КК) и системным воздействием (AUC) валсартана у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

Не требуется изменений начальной дозы у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек.

##### *Нарушение функции печени*

Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничен. Пациенты с нарушением функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC примерно на 40-60 %. В среднем, у пациентов с нарушением функции печени

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени биодоступность (по значению AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Препарат Вамлосет® должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени, обструктивными заболеваниями желчных путей.

### Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридинового ряда, валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата.
- Наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии АРА II.
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), применение у пациентов, находящихся на гемодиализе.
- Планирование беременности, беременность и период грудного вскармливания.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), коллапс, шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т. ч. аортальный стеноз тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

Безопасность применения препарата Вамлосет® у пациентов после перенесенной трансплантации почки, а также у детей и подростков до 18 лет не установлена.

### С осторожностью

Нарушение функции печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести, а также при обструктивных заболеваниях желчных путей, односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса по классификации NYHA, острый коронарный синдром, после перенесенного острого инфаркта миокарда, гиперкалиемия, гипонатриемия, диета с ограничением потребления поваренной соли, сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (в т. ч. диарея, рвота).

Также как и при применении других вазодилататоров, следует соблюдать особую осторожность при применении у пациентов с митральным или аортальным стенозом легкой и умеренной степени и гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМП).

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

#### Беременность

Применение препарата Вамлосет® противопоказано при беременности.



1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода при применении препарата в I триместре беременности.

Как и любой другой препарат, оказывающий непосредственное влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат Вамлосет® не следует применять во время беременности, а также женщинам, планирующим беременность. При применении средств, воздействующих на РААС, необходимо проинформировать женщин детородного возраста о потенциальном риске отрицательного влияния данных препаратов на плод во время беременности. При планировании беременности рекомендуется пациентку перевести на альтернативную гипотензивную терапию с учетом профиля безопасности. В случае диагностирования беременности следует прекратить прием препарата Вамлосет® и, при необходимости, перевести на альтернативную гипотензивную терапию.

Препарат Вамлосет®, как и другие средства, оказывающие прямое воздействие на РААС, противопоказан во II-III триместрах беременности, поскольку может вызывать фетотоксические эффекты (нарушение функции почек, замедление окостенения костей черепа плода, олигогидрамнион) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию) и гибель плода. Если все же применяли препарат во II-III триместрах беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали препарат Вамлосет® во время беременности, должны находиться под наблюдением, т. к. возможно развитие артериальной гипотензии у новорожденного.

#### *Период грудного вскармливания*

Не рекомендуется применять препарат Вамлосет® в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата Вамлосет® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Опыт применения амлодипина показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг, соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко, составляет 4,17 мкг/кг.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи.

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка препарата Вамлосет®, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг, или 10/160 мг, или 5/320 мг, или 10/320 мг.

Максимальная суточная доза – 5/320 мг (в пересчете по валсартану) или 10/160 мг (в пересчете по амлодипину) или 10/320 мг.

Начинать прием препарата Вамлосет® рекомендовано с дозы 5/80 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу можно через 1-2 недели после начала терапии.

#### **Особые группы пациентов**

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

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы препарата Вамлосет® до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т. е. 1 таблетка, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг.

##### *Применение у детей и подростков (в возрасте до 18 лет)*

Поскольку данных о безопасности и эффективности препарата Вамлосет® у детей и подростков (младше 18 лет) недостаточно, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК  $\geq$  30 мл/мин) коррекции начальной дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Вследствие наличия в составе валсартана и амлодипина препарат Вамлосет® следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и обструктивными заболеваниями желчных путей. У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы препарата Вамлосет® до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т. е. 1 таблетка, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг.

**Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	от $< 1/10000$
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Классификация MedRA	Нежелательные эффекты	Частота		
		Амлодипин/Валсартан	Амлодипин	Валсартан
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Назофарингит	Часто	--	--
	Грипп	Часто	--	--
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Снижение гемоглобина и гематокрита	--	--	Частота неизвестна
	Лейкопения	--	Очень редко	--
	Нейтропения	--	--	Частота неизвестна
	Тромбоцитопения иногда с пурпурой	--	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Гиперчувствительность	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Анорекия	Нечасто	--	--
	Гиперкальциемия	Нечасто	--	--
	Гипергликемия	--	Очень редко	--
	Гиперлипидемия	Нечасто	--	--
	Гиперурикемия	Нечасто	--	--
	Гипокалиемия	Часто	--	--
<i>Нарушения психики</i>	Гипонатриемия	Нечасто	--	--
	Депрессия	--	Нечасто	--
	Тревожность	Редко	--	--
	Бессонница/нарушения сна	--	Нечасто	--
	Лабильность настроения	--	Нечасто	--
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Спутанность сознания	--	Редко	--
	Нарушение координации	Нечасто	--	--
	Головокружение	Нечасто	Часто	--
	Постуральное	Нечасто	--	--

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

	головокружение			
	Нарушение вкуса	--	Нечасто	--
	Экстрапирамидные нарушения	--	Частота неизвестна	--
	Головная боль	Часто	Часто	--
	Мышечный гипертонус	--	Очень редко	--
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	--
	Периферическая нейропатия, нейропатия	--	Очень редко	--
	Бессонница	Нечасто	Часто	--
	Обморок	--	Нечасто	--
	Тремор	--	Нечасто	--
	Гипестезия	--	Нечасто	--
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Ухудшение зрения	Редко	Нечасто	--
	Нарушение зрения	Нечасто	Нечасто	--
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	Шум в ушах	Редко	Нечасто	--
	Вертиго	Нечасто	--	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Ощущение сердцебиения	Нечасто	Часто	--
	Обморок	Редко	--	--
	Тахикардия	Нечасто	--	--
	Аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	--	Очень редко	--
	Инфаркт миокарда	--	Очень редко	--
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Ощущение «прилива» крови к коже лица	--	Часто	--
	Выраженное снижение АД	Редко	Нечасто	--
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	--	--
	Васкулит	--	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Одышка	--	Нечасто	--
	Боль в глотке и гортани	Нечасто	--	--
	Ринит	--	Нечасто	--
<i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i>	Чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Изменение стула	--	Нечасто	--
	Запор	Нечасто	Нечасто	--
	Диарея	Нечасто	Нечасто	--
	Сухость слизистой	Нечасто	Нечасто	--



1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

	оболочки полости рта			
	Диспепсия	--	Нечасто	--
	Гастрит	--	Очень редко	--
	Гиперплазия десен	--	Очень редко	--
	Тошнота	Нечасто	Часто	--
	Панкреатит	--	Очень редко	--
	Рвота	--	Нечасто	--
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови	--	Очень редко*	Частота неизвестна
	Гепатит	--	Очень редко	--
	Внутрипеченочный холестаз, желтуха	--	Очень редко	--
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Алопеция	--	Нечасто	--
	Ангионевротический отек	--	Очень редко	Частота неизвестна
	Буллезный дерматит	--	--	Частота неизвестна
	Эритема	Нечасто	--	--
	Многоформная эритема	--	Очень редко	--
	Экзантема	Редко	Нечасто	--
	Гипергидроз	Редко	Нечасто	--
	Реакции фоточувствительности	--	Нечасто	--
	Кожный зуд	Редко	Нечасто	Частота неизвестна
	Пурпура	--	Нечасто	--
	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна
	Изменение цвета кожи	--	Нечасто	--
	Крапивница	--	Очень редко	--
	Эксфолиативный дерматит	--	Очень редко	--
	Синдром Стивенса-Джонсона	--	Очень редко	--
	Отек Квинке	--	Очень редко	--
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	Артралгия	Нечасто	Нечасто	--
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	--
	Припухлость суставов	Нечасто	--	--
	Мышечные спазмы	Редко	Нечасто	--
	Миалгия	--	Нечасто	Частота неизвестна
	Отек лодыжек	--	Часто	--
	Ощущение тяжести во всем теле	Редко	--	--

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	--	--	Частота неизвестна
	Нарушение мочеиспускания	--	Нечасто	--
	Никтурия	--	Нечасто	--
	Поллакиурия	Редко	Нечасто	--
	Полиурия	Редко	--	--
	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность	--	--	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	Импотенция	--	Нечасто	--
	Эректильная дисфункция	Редко	--	--
	Гинекомастия	--	Нечасто	--
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Астения	Часто	Нечасто	--
	Дискомфорт	--	Нечасто	--
	Повышенная утомляемость	Часто	Часто	Нечасто
	Отек лица	Часто	--	--
	Ощущение «прилива» крови к коже лица	Часто	--	--
	Некардиогенная боль в сердце	--	Нечасто	--
	Отеки	Часто	Часто	--
	Периферические отеки	Часто	--	--
	Боль	--	Нечасто	--
Пастозность	Часто	--	--	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение содержания калия в сыворотке крови	--	--	Частота неизвестна
	Увеличение массы тела	--	Нечасто	--
	Снижение массы тела	--	Нечасто	--

\*Чаще всего вследствие холестаза.

### Передозировка

#### Симптомы

Данные о случаях передозировки в настоящее время отсутствуют. При передозировке валсартаном можно ожидать развитие выраженного снижения АД и головокружения. Передозировка амлодипином может привести к выраженному снижению АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т. ч. с развитием шока и летального исхода).

#### Лечение

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

Лечение симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. При случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение 2 часов после приема амлодипина приводило к значительному снижению его всасывания. При выраженном снижении АД на фоне приема препарата Вамлосет® необходимо перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль функции сердца и дыхательной системы, ОЦК и объема выделяемой мочи. При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) сосудосуживающих средств. Для устранения блокады кальциевых каналов возможно внутривенное введение раствора кальция глюконата.

Выведение валсартана и амлодипина при проведении гемодиализа маловероятно.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### ***Препарат Вамлосет®***

#### **Общие лекарственные взаимодействия для препарата Вамлосет® (амлодипин/валсартан)**

##### ***Одновременное применение, требующее внимания***

*Другие гипотензивные препараты (например, альфа-адреноблокаторы, диуретики) и лекарственные средства, оказывающие гипотензивное действие (например, трициклические антидепрессанты, альфа-адреноблокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы), могут усилить антигипертензивный эффект.*

##### **Лекарственные взаимодействия для амлодипина**

##### ***Нежелательное одновременное применение***

##### ***Грейпфрут или грейпфрутовый сок***

Одновременное применение не рекомендуется, учитывая возможность увеличения биодоступности у некоторых пациентов и усиления антигипертензивного действия.

##### ***Одновременное применение, требующее осторожности***

##### ***Ингибиторы изофермента СYP3A4***

Одновременное применение с сильными или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (ингибиторами протеазы, верапамилом или дилтиаземом, азольными противогрибковыми лекарственными средствами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин) может привести к значительному увеличению системной экспозиции амлодипина. У пациентов пожилого возраста эти изменения имеют клиническое значение, поэтому необходимы медицинское наблюдение и коррекция дозы.

*Индукторы изофермента СYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный)*

При одновременном применении индукторов изофермента СYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может варьироваться. Поэтому показан контроль артериального давления и коррекция дозы амлодипина как во время лечения индукторами изофермента СYP3A4, так и после их отмены, особенно при применении сильных индукторов изофермента СYP3A4 (например, рифампицина, препаратов, содержащих Зверобой продырявленный).

##### ***Симвастатин***

Одновременное повторное применение амлодипина в дозе 10 мг/сут и симвастатина в дозе 80 мг/сут 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 (внутривенное введение)***

В экспериментах на животных после приема внутрь верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения блокаторов «медленных»

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

кальциевых каналов, в т. ч. амлодипина, у пациентов, склонных к развитию злокачественной гипертермии.

*Такролимус*

При одновременном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови, но фармакокинетический механизм данного взаимодействия полностью не изучен. Для предупреждения токсического действия такролимуса при одновременном применении с амлодипином следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

*Циклоспорин*

Исследования лекарственного взаимодействия с применением циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или других групп пациентов не проводились, кроме пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдались переменные минимальные концентрации (средние значения: 0 %-40 %) циклоспорина. При одновременном применении амлодипина у пациентов, перенесших трансплантацию почки, следует контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови, и при необходимости снизить его дозу.

*Кларитромицин*

Кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении амлодипина и кларитромицина повышен риск развития артериальной гипотензии. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентами, получающими амлодипин одновременно с кларитромицином.

*Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)*

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

**Одновременное применение, требующее внимания**

*Другие*

В клинических исследованиях амлодипина нет значимого взаимодействия с *тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, маалоксом (алюминий- или магнийсодержащие антацидные препараты, симетикон), циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.*

Одновременный прием амлодипина и *этанола* не влияет на фармакокинетику последнего.

*Препараты кальция* могут уменьшить эффект БМКК.

При одновременном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

*Глюкокортикостероиды*

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

**Лекарственные взаимодействия для валсартана**

**Одновременное применение противопоказано**

Одновременное применение АРА II, включая валсартан, с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

**Нежелательное одновременное применение**

*Литий*

1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

Одновременное применение с препаратами лития не рекомендуется, т. к. возможно обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови и развитие интоксикации. При необходимости одновременного применения с препаратами лития следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Вамлосет® и диуретиками.

*Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие пищевые добавки и другие лекарственные средства и вещества, которые могут увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин)*

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

**Одновременное применение, требующее осторожности**

*НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота в дозе более 3 г/сут и неселективные НПВП*

При одновременном применении возможно ослабление антигипертензивного эффекта, увеличение риска развития нарушений функции почек и повышение содержания калия в плазме крови. В начале терапии рекомендуется оценить функцию почек, а также скорректировать нарушения водно-электролитного баланса.

*Ингибиторы белков-переносчиков*

По результатам исследования *in vitro* валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (например, рифампицин, циклоспорин) и ингибитором белка-переносчика MRP2 (например, ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана ( $C_{max}$  и AUC). Это следует учитывать в начале и при окончании одновременной терапии.

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

Одновременное применение АРА II с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови при применении препарата Вамлосет® с другими препаратами, влияющими на РААС.

*Другие*

При монотерапии валсартаном не выявлено клинически значимых взаимодействий со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

**Особые указания**

*Пациенты с гипонатриемией и/или уменьшением ОЦК*

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, принимающих терапию комбинацией амлодипин/валсартан, в 0,4 % случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия.

У пациентов с активированной РААС (например, у пациентов с дегидратацией и/или гипонатриемией, принимающих диуретики в высоких дозах) при приеме АРА II возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения рекомендовано восстановить содержание натрия и/или восполнить ОЦК, в частности, путем уменьшения доз диуретиков или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

При развитии выраженного снижения АД следует уложить пациента в горизонтальное положение с приподнятыми ногами и при необходимости провести внутривенно инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. Терапию препаратом Вамлосет® можно продолжить после стабилизации показателей гемодинамики.

*Гиперкалиемия*

При одновременном применении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, биологически активных добавок, содержащих калий, или других препаратов, способных



1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин), следует соблюдать осторожность. Необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

*Стеноз почечной артерии*

Препарат Вамлосет® следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией на фоне одностороннего или двустороннего стеноза почечной артерии или стеноза артерии единственной почки, учитывая возможность увеличения сывороточных концентраций мочевины и креатинина.

*Состояние после трансплантации почки*

Безопасность применения комбинации амлодипин/валсартан у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, не установлена.

*Нарушение функции печени*

Валсартан преимущественно выводится в неизменном виде с желчью. У пациентов  $T_{1/2}$  удлиняется, а AUC – увеличивается. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вамлосет® пациентам с легким (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) или умеренным (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени или обструктивными заболеваниями желчных путей.

*Нарушение функции почек*

Коррекции дозы препарата Вамлосет® у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек не требуется. У пациентов с умеренным нарушением функции почек рекомендуется контроль содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови. Одновременное применение АРА II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин).

*Первичный гиперальдостеронизм*

Учитывая поражение РААС при первичном гиперальдостеронизме, данным пациентам не следует назначать АРА II, в том числе валсартан.

*Ангионевротический отек*

Среди пациентов с ангионевротическим отеком (в том числе отек гортани и голосовых связок, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) на фоне терапии препаратом Вамлосет®, наблюдались случаи развития ангионевротического отека в анамнезе, в том числе и на ингибиторы АПФ. При развитии ангионевротического отека следует немедленно отменить препарат и исключить возможность повторного применения.

*Сердечная недостаточность/перенесенный инфаркт миокарда*

У пациентов, функция почек которых может зависеть от активности РААС (например, при тяжелой ХСН), терапия ингибиторами АПФ и АРА II сопровождается олигурией и/или нарастанием азотемии, а в редких случаях – острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Подобные исходы были описаны при применении валсартана. У пациентов с ХСН или перенесенным инфарктом миокарда всегда следует оценивать функцию почек.

У пациентов с ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA применение амлодипина сопровождалось увеличением частоты развития отека легких по сравнению с плацебо при отсутствии достоверной разницы частоты ухудшения ХСН между двумя группами. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, в т. ч. амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с ХСН, т. к. возможно увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

*Стеноз аортального клапана легкой и умеренной степени и митрального клапана, ГОКМП*

Как и при применении любых вазодилататоров, следует соблюдать осторожность у пациентов с митральным стенозом и аортальным стенозом легкой и умеренной степени, ГОКМП. Комбинация амлодипин/валсартан изучалась только у пациентов с артериальной гипертензией.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

При применении препарата Вамлосет® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной



1.3.1	Amlodipine + Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	AM

концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т. к. возможно появление головокружения, утомляемости и тошноты.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 80 мг, 5 мг + 160 мг, 10 мг + 160 мг.

*Таблетки 5 мг + 80 мг, 5 мг + 160 мг, 10 мг + 160 мг:* по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

3, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

*Таблетки 5 мг + 80 мг:* по 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

1, 2, 4 или 7 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

*Таблетки 5 мг + 160 мг, 10 мг + 160 мг:*

по 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

2, 4, 8 или 14 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года

Не применять препарат по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78