655 mm ± 0,8 mm

N.A./PL VAMLOSET FOT/CT 06_R

86 mm ± 0,5 mm

Ten arkusz pomiarowy

smer branja kode/direction of reading PhC

smer branja kode/direction of reading PhC

vizualna koda/visual code

smer branja kode/direction of reading PhC

456000

136 mm ± 0,5 mm

smer branja kode/direction of reading PhC

98 mm ± 0,5 mm

140 mm ± 0,5 mm

102 mm ± 0,5 mm

smer branja kode/direction of reading PhC

385 mm ± 0,5 mm

289 mm ± 0,5 mm

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вамлосет®
Vamloset®

Торговое наименование: Вамлосет®
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 besилата (эквивалентно амлодипину 5 мг) и 80 мг валсартана.
1 таблетка 5 мг/160 мг: 6,94 мг амлодипина besилата (эквивалентно амлодипину 5 мг) и 160 мг валсартана.
1 таблетка 10 мг/160 мг: 13,88 мг амлодипина besилата (эквивалентно амлодипину 10 мг) и 160 мг валсартана.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, магния стеарат, кроскармелоза натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат.
Оболочка пленочная: Опадрай II белый (поливинилловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, макрогол, тальк), краситель железа оксид желтый (E172).

Описание
Таблетки 5 мг + 80 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета с возможными темными вкраплениями, с фаской.
Таблетки 5 мг + 160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета с возможными темными вкраплениями.
Таблетки 10 мг + 160 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (блокатор имидазольных кальциевых каналов + ингибиторы II рецепторов ангиотензин).
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 блокаторов 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 антиишемальное 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. 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 приеме 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 изменения гемодинамических показателей 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 β-адреноблокаторами.
Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и людей. Применение амлодипина в комбинации с β-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 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 киназа 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 4-6 часов. Антигипертензивный эффект валсартана сохраняется в течение 24 часов после его приема. При повторном применении валсартана максимальное снижение АД, же зависимости от принятой дозы, обычно достигается через 24 недели и поддерживается на протяжении всего времени лечения. 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 β-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 адаптично 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) ≥ 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 ≥ 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 (Vd) 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 приема внутрь в течение 7-8 дней. 10 % неизмененного амлодипина и 60 % амлодипина в виде метаболитов выводится почками.
Валсартан
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
Vd валсартана у пациентов в первом равновесного состояния после внутривенного введения составляет 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 обнаруживается 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 неизмененном 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). $T_{1/2\beta}$ 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 (≥ 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 среднее 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 валсартана 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 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 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

Безопасность применения препарата Вамлосет® у пациентов после переносенной 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 переносенного острого инфаркта миокарда, гиперкалиемия, гипонатриемия, диета с ограниченным потреблением 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. 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, олигоэмния), а также (в ранний период беременности) – почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гипокраниемию 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. возможна 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 женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости повышалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мг/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 (старшие 65 лет)
У пациентов старше 65 лет коррекция 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
Для пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК ≥ 30 мл/мин) коррекции начальной дозы не требуется.
Пациенты с нарушением функции печени
Пострадие 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.

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

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 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
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит	Часто	–	–
	Грипп	Часто	–	–
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение гемоглобина и гематокрита	–	–	Частота неизвестна
	Лейкопения	–	Очень редко	–
	Нейтропения	–	–	Частота неизвестна
	Тромбоцитопения иногда с пурпурой	–	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия	Нечасто	–	–
	Гипергликемия	Нечасто	–	–
	Гипертиреоидизм	–	Очень редко	–
	Гиперлипидемия	Нечасто	–	–
	Гиперурикемия	Нечасто	–	–
	Гипокалиемия	Часто	–	–
	Гиперкалиемия	Нечасто	–	–
Нарушения психики	Депрессия	–	Нечасто	–
	Тревожность	Редко	–	–
	Бессонница/нарушения сна	–	Нечасто	–
	Лабильность настроения	–	Нечасто	–
	Спутанность сознания	–	Редко	–
Нарушения со стороны нервной системы	Нарушение координации	Нечасто	–	–
	Головокружение	Нечасто	Часто	–
	Постуральное головокружение	Нечасто	–	–
	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	–
Нарушения со стороны органа зрения	Ухудшение зрения	Редко	Нечасто	–
	Нарушение зрения	Нечасто	Нечасто	–
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	Редко	Нечасто	–
	Вертиго	Нечасто	–	Нечасто

385 mm ± 0,5 mm

smer branja kode/direction of reading PhC

NA/PH/VAMLOSET FDT/FCT/GE_R_0/Ringa ahtriv/second page

Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто	Часто	–
	Обморок	Редко	–	–
	Тахикардия	Нечасто	–	–
	Аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	–	Очень редко	–
	Инфаркт миокарда	–	Очень редко	–
Нарушения со стороны сосудов	Ощущение «прилива» крови к коже лица	–	Часто	–
	Выраженное снижение АД	Редко	Нечасто	–
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	–	–
	Васкулит	–	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Одышка	–	Нечасто	–
	Боль в глотке и гортани	Нечасто	–	–
	Ринит	–	Нечасто	–
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Изменение стула	–	Нечасто	–
	Запор	Нечасто	Нечасто	–
	Диарея	Нечасто	Нечасто	–
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Нечасто	–
	Дилатация	–	Нечасто	–
	Гастрит	–	Очень редко	–
	Гипертрезия дёсен	–	Очень редко	–
	Панкреатит	Нечасто	Часто	–
	Рвота	–	Нечасто	–
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови	–	Очень редко *	Частота неизвестна
	Гепатит	–	Очень редко	–
	Внутрипечеочный холестаз, желтуха	–	Очень редко	–
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	–	Нечасто	–
	Ангионевротический отек	–	Очень редко	Частота неизвестна
	Буллезный дерматит	–	–	Частота неизвестна
	Эритема	Нечасто	–	–
	Многоформная эритема	–	Очень редко	–
	Экзантема	Редко	Нечасто	–
	Гиперидроз	Редко	Нечасто	–
	Реакции фоточувствительности	–	Нечасто	–
	Кожный зуд	Редко	Часто	Частота неизвестна
	Пурпура	–	Нечасто	–
	Кожная сыпь	Нечасто	Часто	Частота неизвестна
	Изменение цвета кожи	–	Нечасто	–
	Крапивница	–	Очень редко	–
	Эксфолиативный дерматит	–	Очень редко	–
	Синдром Стивенса-Джонсона	–	Очень редко	–
	Отек Квинке	–	Очень редко	–

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Артралгия	Нечасто	Нечасто	–
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	–
	Припухлость суставов	Нечасто	–	–
	Мышечные спазмы	Редко	Нечасто	–
	Миалгия	–	Нечасто	Частота неизвестна
	Отек подъяиек	–	Часто	–
	Ощущение тяжести во всем теле	Редко	–	–
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	–	–	Частота неизвестна
	Нарушение мочеиспускания	–	Нечасто	–
	Никтурия	–	Нечасто	–
	Полиакиурия	Редко	Нечасто	–
	Полиурия	Редко	–	–
	Нарушение функции почек, включая почечную недостаточность	–	–	Частота неизвестна
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Импотенция	–	Нечасто	–
	Эректильная дисфункция	Редко	–	–
	Гинекомастия	–	Нечасто	–
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Часто	Нечасто	–
	Дискомфорт	–	Нечасто	–
	Повышенная утомляемость	Часто	Часто	Нечасто
	Отек лица	Часто	–	–
	Ощущение «прилива» крови к коже лица	Часто	–	–
	Невыраженная боль в сердце	–	Нечасто	–
	Отеки	Часто	Часто	–
	Периферические отеки	Часто	–	–
	Боль	–	Нечасто	–
	Пастозность	Часто	–	–
Лабораторные и инструментальные данные	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

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 CYP3A4

Одновременное применение с сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторами протеазы, вератамином 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 CYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный)

При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может варьироваться. Поэтому показан контроль артериального давления и коррекция дозы амлодипина как во время лечения индукторами изофермента CYP3A4, так и после их отмены, особенно при применении сильных индукторов изофермента CYP3A4 (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» 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 варьабельные 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, атоувастатином, сиплефилином, малоксом (алюминий- или магнийсодержащие антацидные препараты), симетиком), симетидином, 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 м² 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

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 содержания электролитов плазмы крови при применении препарата Вамлосет® с другими препаратами, влияющими на РААС.

Другие

При мониторапии 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 дз 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 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 односторонего или двусторонего 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 неизмененном 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 концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в частности, в условиях 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

KRKA

289 mm ± 0,5 mm

655 mm ± 0,8 mm