

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 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 отдельном 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.

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 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 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 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 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 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) ≥ 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 (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

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 (≥ 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 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

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии.

Вамлосет показан взрослым, АД которых не регулируется адекватно на фоне монотерапии амлодипином или валсартаном.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1
- Тяжелая печеночная недостаточность, билиарный цирроз печени или холестаз.
- Одновременный прием препарата Вамлосет с препаратами, содержащими алискирен, противопоказан пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
- Второй и третий триместры беременности.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (напр., обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и тяжелый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

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

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина в период беременности не установлена. В исследованиях на животных отмечена репродуктивная токсичность при применении высоких доз препарата.

Применение во время беременности рекомендуется, только если отсутствует более безопасный альтернативный препарат и если само заболевание несет больший риск для матери и плода.

Валсартан

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во время первого триместра беременности не рекомендуется. Применение АРАII во время 2-го и 3-го триместра беременности противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не может быть исключено. Контролируемые эпидемиологические данные о риске, связанном с применением АРАII отсутствуют, однако для данного класса препаратов может существовать аналогичный риск. За исключением тех

случаев, когда продолжение терапии АРАП считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует заменить АРАП на альтернативные антигипертензивные средства, профиль безопасности которых при применении в период беременности является доказанным. При диагностировании беременности прием АРАП следует немедленно прекратить. При необходимости должна назначаться альтернативная терапия.

При применении АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

При применении АРАП со II триместра беременности рекомендуется проводить УЗИ функции почек и костей черепа.

У новорожденных, матери которых принимали АРАП, необходимо тщательно контролировать артериальное давление для предотвращения возможного развития гипотензии.

Период грудного вскармливания

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, принятой младенцем, была оценена с межквартильным диапазоном 3–7%, но не более 15%. Влияние амлодипина на младенца неизвестно. Поэтому применение амлодипина + валсартана не рекомендовано в период кормления грудью и предпочтительными являются альтернативные методы лечения с лучшими доказанными характеристиками безопасности, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Клинические исследования по применению амлодипина+валсартана в отношении фертильности не проводились.

Валсартан

Валсартан не обладал каким-либо вредным влиянием на репродуктивную функцию самцов или самок крыс при пероральных дозах до 200 мг/кг/сутки. Эта доза в 6 раз превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека, рассчитанную в мг/м² (расчеты предусматривают пероральную дозу 320 мг/сутки для пациента с массой тела 60 кг).

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были зарегистрированы обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов. Имеется недостаточно клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было установлено неблагоприятное влияние на мужскую фертильность.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата Вамлосет – одна таблетка в сутки.

Препарат Вамлосет 5 мг/80 мг можно назначать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется монотерапией амлодипином 5 мг или валсартаном 80 мг.

Препарат Вамлосет 5 мг/160 мг можно назначать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется монотерапией амлодипином 5 мг или валсартаном 160 мг.

Препарат Вамлосет 10 мг/160 мг можно назначать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется монотерапией амлодипином 10 мг или валсартаном 160 мг или терапией препаратом Вамлосет 5 мг/160 мг.

Вамлосет можно принимать независимо от приема пищи.

Перед переходом на ФК рекомендуется провести титрование индивидуальной дозы обоих компонентов (например, амлодипина и валсартана). В случае, если это клинически целесообразно, можно рассмотреть возможность прямого перехода от монотерапии на фиксированную комбинацию.

Пациенты, получающие валсартан и амлодипин в разных таблетках/капсулах, могут быть переведены на прием препарата Вамлосет в таблетках, содержащих ту же дозировку действующих веществ.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Клинические данные о применении препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Мониторинг уровня калия и креатинина рекомендуется при умеренной почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

Препарат Вамлосет противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Осторожность следует соблюдать при введении препарата Вамлосет пациентам с печеночной недостаточностью или закупоркой желчного протока. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью без холестаза максимальная рекомендуемая доза составляет 80 мг валсартана. Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью рекомендации по дозированию амлодипина не установлены. При переводе подходящих пациентов с артериальной гипертензией и печеночной недостаточностью на амлодипин или Вамлосет следует использовать наименьшую доступную дозу монотерапии амлодипином или амлодипина, как компонента, соответственно.

Пожилые пациенты (в возрасте 65 лет и старше)

У пациентов пожилого возраста требуется осторожность при увеличении дозы. При переводе подходящих пожилых пациентов с артериальной гипертензией на амлодипин или Вамлосет следует использовать наименьшую доступную дозу монотерапии амлодипином или амлодипина, как компонента, соответственно.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Вамлосет у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

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</i>	Анорексия	Нечасто	--	--

<i>стороны обмена веществ и питания</i>	Гиперкальциемия	Нечасто	--	--
	Гипергликемия	--	Очень редко	--
	Гиперлипидемия	Нечасто	--	--
	Гиперурикемия	Нечасто	--	--
	Гипокалиемия	Часто	--	--
	Гипонатриемия	Нечасто	--	--
<i>Нарушения психики</i>	Депрессия	--	Нечасто	--
	Тревожность	Редко	--	--
	Бессонница/нарушения сна	--	Нечасто	--
	Лабильность настроения	--	Нечасто	--
	Спутанность сознания	--	Редко	--
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	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	--
<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 оболочки полости рта	Нечасто	Нечасто	--
	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	--
Экфолиативный	--	Очень редко	--	

	дерматит			
	Синдром Стивенса-Джонсона	--	Очень редко	--
	Отек Квинке	--	Очень редко	--
	Токсический эпидермальный некролиз	--	Частота неизвестна	--
<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	--	--
<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

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, 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 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.

Одновременное применение, требующее внимания

Другие

В клинических исследованиях лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал эффекта на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Лекарственные взаимодействия для валсартана

Нежелательное одновременное применение

Литий

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II, в частности валсартаном, наблюдалось обратимое повышение плазменных концентраций лития и токсичность. При одновременном применении этих препаратов следует контролировать содержание лития в сыворотке крови. Если используется также диуретик, риск токсичности лития может предположительно быть увеличен при одновременном приеме препарата Вамлосет.

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

Беременность

Лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII) не следует начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда продолжение терапии АРАII считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует заменить АРАII на альтернативные антигипертензивные средства, профиль безопасности которых при применении в период беременности является доказанным. При диагностировании беременности прием АРАII следует немедленно прекратить. При необходимости должна назначаться альтернативная терапия.

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 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 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