

## **Склад**

1 таблетка по 80 мг/5 мг містить:

*діючі речовини:* валсартану 80 мг; амлодипіну бесилату еквівалентно амлодипіну 5 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*покриття* Instacoat Universal Yellow A05G11327: гіпромелоза, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).

1 таблетка по 160 мг/5 мг містить:

*діючі речовини:* валсартану 160 мг; амлодипіну бесилату еквівалентно амлодипіну 5 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*покриття* Instacoat Universal Yellow A05G11327: гіпромелоза, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).

1 таблетка по 160 мг/10 мг містить:

*діючі речовини:* валсартану 160 мг; амлодипіну бесилату еквівалентно амлодипіну 10 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*покриття* Instacoat Universal Yellow A05G11323: гіпромелоза, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 80 мг/5 мг – двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглої форми, темно-жовтого кольору з гравіюванням «T28» з одного боку і гладкі з іншого боку;

таблетки по 160 мг/5 мг – двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, темно-жовтого кольору з гравіюванням «С94» з одного боку і гладкі з іншого боку;

таблетки по 160 мг/10 мг – двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, блідо-жовтого кольору з гравіюванням «С95» з одного боку і гладкі з іншого боку.

### **Фармакотерапевтична група**

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Код АТХ C09D B01.

### **Фармакологічні властивості**

#### *Фармакодинаміка.*

Валмісар А містить два антигіпертензивні компоненти з додатковим механізмом контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів виявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більше, ніж кожен із компонентів окремо.

#### *Амлодипін*

Амлодипін інгібує трансмембранне проникнення іонів кальцію в гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну обумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується в дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливі процеси серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію в ці клітини через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичних доз пацієнтам з артеріальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положенні пацієнта лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною швидкості серцевих скорочень або рівня катехоламіну у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Ефект корелює з концентрацією в плазмі крові у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною функцією нирок терапевтичні дози амлодипіну призводять до зниження ренального судинного опору і підвищення рівня гломерулярної фільтрації, а також ефективного ниркового потоку плазми без змін фракції, що фільтрується, або протеїнурії.

Як і у разі застосування інших блокаторів кальцієвих каналів, вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні (або при ходьбі) у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, у цілому показали невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на  $dP/dt$  або на кінцевий діастолічний тиск, або на об'єм лівого шлуночка. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не виявляв негативного інотропного ефекту при застосуванні в терапевтичних дозах в інтактних тварин та людей, навіть при сумісному введенні з бета-блокаторами людям.

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності у здорових тварин або людини. У клінічних дослідженнях, у яких амлодипін застосовували у комбінації з бета-блокаторами, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або стенокардією змін показників електрокардіограми не було відзначено.

Спостерігався позитивний клінічний ефект амлодипіну у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангіографічно.

#### *Застосування пацієнтам з артеріальною гіпертензією*

Рандомізоване подвійно сліпе дослідження захворюваності і смертності – Дослідження антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії попередження серцевого нападу [Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial] (ALLHAT) – проведено з метою порівняння нових методів терапії: застосування амлодипіну у дозі 2,5 – 10 мг на добу (блокатора кальцієвих каналів) або лізиноприлу у дозі 10 – 40 мг на добу (інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) як першої лінії терапії порівняно із застосуванням тіазидного діуретика хлорталідону у дозі 12,5 – 25 мг на добу при легкій та помірній артеріальній гіпертензії.

Було рандомізовано загалом 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 років з подальшим спостереженням у середньому протягом 4,9 року. У кожного пацієнта був хоча б один додатковий фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі (> 6 місяців до включення у дослідження) або документально підтверджене інше захворювання серцево-судинної системи з ознаками атеросклерозу (загалом 51,5 %), цукровий діабет II типу (36,1 %), концентрація холестерину ліпопротеїнів

високої щільності < 35 мг/дл, або < 0,906 ммоль/л (11,6 %), гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за допомогою електрокардіографії або ехокардіографії (20,9 %), куріння на момент включення у дослідження (21,9 %).

Первинною кінцевою точкою були ішемічна хвороба серця з летальним наслідком або нелетальний інфаркт міокарда. Значущих відмінностей у первинній кінцевій точці при порівнянні терапії амлодипіном та хлорталідомом не спостерігалось: відношення ризиків (ВР) становило 0,98, 95 % ДІ (0,90–1,07),  $p=0,65$ . Серед вторинних кінцевих точок кількість випадків розвитку серцевої недостатності (компонент композитної кінцевої точки впливу на серцево-судинну систему) була значущо більшою в групі застосування амлодипіну порівняно з групою застосування хлорталідону (10,2 % порівняно з 7,7 %, ВР=1,38, 95 % ДІ (1,25–1,52),  $p < 0,001$ ). Однак не було зафіксовано значущих відмінностей за показником смертності з усіх причин між групами застосування амлодипіну та хлорталідону, ВР=0,96, 95 % ДІ (0,89–1,02),  $p=0,20$ .

### *Валсартан*

Валсартан є активним, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу  $AT_1$ , які є рідко поширеними і відповідають за ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II внаслідок блокади  $AT_1$ -рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні  $AT_2$ -рецептори, що зрівноважує ефект  $AT_1$ -рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста  $AT_1$ -рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з  $AT_1$ -рецепторами, ніж з  $AT_2$ -рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. З огляду на відсутність впливу на АПФ та потенціювання активності брадикініну або субстанції P, застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II зазвичай не супроводжується кашлем. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель. При лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, тоді як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ( $P < 0,05$ ). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення внутрішньо разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4–6 годин.

Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому одноразової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні у процесі тривалої терапії. Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення артеріальної гіпертензії або до інших побічних клінічних явищ.

Встановлено, що валсартан значно знижує рівень госпіталізації пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (NYHA класу II–IV). Більш значущий ефект досягався у пацієнтів, які не отримували інгібітори АПФ або бета-блокатори. Також встановлено, що валсартан знижував серцево-судинну смертність у клінічно стабільних пацієнтів із патологією лівого шлуночка або лівошлуночковою дисфункцією після інфаркту міокарда.

Інші дослідження: подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET – Глобальне дослідження, що триває, зі встановлення кінцевих точок при застосуванні телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial]) та (VA NEPHRON-D – Дослідження нефропатії при цукровому діабеті, спонсовано Міністерством зі справ ветеранів [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА).

Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням або цукровим діабетом II типу з підтвердженим ураженням органів-мішеней в анамнезі. Дослідження VA NEPHRON-D проводилося за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

У даних дослідженнях при порівнянні з монотерапією не було виявлено значущих позитивних відмінностей щодо впливу на нирки та/або серцево-судинну систему та смертність, тоді як був встановлений підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії. З огляду на

подібність фармакокінетичних властивостей дані результати також релевантні для інших інгібіторів АПФ та АРА.

Таким чином, не слід сумісно застосовувати інгібітори АПФ та АРА пацієнтам із діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Дослідження зі встановленням кінцевих точок серцево-судинних захворювань та хвороби нирок при застосуванні аліскірену у хворих на цукровий діабет II типу [Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints]) – дослідження, метою якого було виявлення користі додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або АРА у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічною хворобою нирок, серцево-судинним захворюванням або поєднанням останніх. Дослідження було припинено на ранній стадії через підвищений ризик виникнення ускладнень терапії. Смерть через серцево-судинні патології та інсульт спостерігали частіше у групі застосування аліскірену, ніж у групі плацебо, при цьому у групі застосування аліскірену порівняно з групою плацебо також частіше спостерігали розвиток побічних реакцій та серйозних побічних реакцій особливого значення (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок).

#### *Валсартан/амлодипін*

Комбінація амлодипіну і валсартану забезпечує дозозалежне адитивне зниження артеріального тиску у всьому інтервалі терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому одноразової дози комбінації зберігається протягом 24 годин.

Більше ніж 1400 пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосовували валсартан/амлодипін 1 раз на добу у двох плацебо-контрольованих дослідженнях.

Валсартан/амлодипін вивчався у процесі двох плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів із неускладненою есенціальною гіпертензією легкого або помірного ступеня (середній діастолічний тиск у положенні сидячи  $\geq 95$  та  $< 110$  мм рт. ст.).

Виключалися пацієнти з високим ризиком серцево-судинних порушень: серцевою недостатністю, цукровим діабетом I типу і слабо контрольованим цукровим діабетом II типу, наявністю в анамнезі інфаркту міокарда або інсульту протягом одного року.

У мультицентровому рандомізованому подвійно сліпому активно контрольованому дослідженні в паралельних групах встановлено нормалізацію артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску  $< 90$  мм рт. ст. у кінці випробування) у пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролювався належним чином при застосуванні валсартану як монотерапії у дозі 160 мг. Артеріальний

тиск нормалізувався у 75 % пацієнтів, які застосовували 10 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, у 62 % пацієнтів, які застосовували 5 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, порівняно з 53 % пацієнтів, які застосовували 160 мг валсартану. Додавання 10 мг та 5 мг амлодипіну обумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 6/4,8 мм рт. ст. і 3,9/2,9 мм рт. ст. відповідно порівняно з такими при застосуванні тільки 160 мг валсартану.

У мультицентровому рандомізованому подвійно сліпому активно контрольованому дослідженні в паралельних групах встановлено нормалізацію артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролювався належним чином монотерапією амлодипіном у дозі 10 мг. Артеріальний тиск нормалізувався у 78 % пацієнтів, які застосовували 10 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, порівняно з 67 % пацієнтів, які продовжували застосовувати тільки 10 мг амлодипіну. Додавання 160 мг валсартану зумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 2,9/2,1 мм рт. ст. порівняно з такими при застосуванні тільки 10 мг амлодипіну.

Валсартан/амлодипін вивчався в активно контрольованому дослідженні за участю 130 пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, зі середнім діастолічним тиском у положенні сидячи  $\geq 110$  мм рт. ст. і < 120 мм рт. ст. У цьому дослідженні (початковий артеріальний тиск 171/113 мм рт. ст.) застосування валсартану/амлодипіну в дозі від 5 мг/160 мг до 10 мг/160 мг знижувало сталий артеріальний тиск на 36/29 мм рт. ст. порівняно з 32/28 мм рт. ст. при застосуванні лізиноприлу/гідрохлоротіазиду в дозі 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

У двох довготривалих дослідженнях було доведено, що ефект валсартану/амлодипіну зберігався більше одного року. Раптова відміна препарату не призводила до швидкого підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється амлодипіном, при неприйнятних набряках комбінована терапія може забезпечити аналогічний контроль артеріального тиску зі зменшенням набряків.

Вік, стать, расова приналежність та індекс маси тіла ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, < 30 кг/м<sup>2</sup>) пацієнта не впливали на клінічну відповідь при застосуванні валсартану/амлодипіну.

Дослідження валсартану/амлодипіну за участю пацієнтів інших популяцій, крім хворих на артеріальну гіпертензію, не проводилися. Існують дослідження валсартану за участю пацієнтів із серцевою недостатністю та у постінфарктному періоді. Проведено дослідження амлодипіну за участю пацієнтів із хронічною

стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Лінійність*

Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.

##### *Амлодипін*

*Всмоктування.* Після застосування внутрішньо терапевтичних доз амлодипіну окремо максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{\max}$ ) досягається протягом 6–12 годин. Розрахована абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

*Розподіл.* Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. У дослідженнях амлодипіну *in vitro* доведено, що в пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, приблизно 97,5 % циркулюючого препарату зв'язується з білками плазми крові.

*Біотрансформація.* Амлодипін інтенсивно (приблизно 90 %) метаболізується в печінці до неактивних метаболітів.

*Виведення.* Виведення амлодипіну з плазми крові двофазне, з періодом напіввиведення приблизно 30–50 годин. Рівноважний рівень у плазмі крові досягається після постійного введення протягом 7–8 днів. 10 % початкового амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

##### *Валсартан*

*Всмоктування.* Після прийому препарату внутрішньо  $C_{\max}$  валсартану в плазмі крові досягається протягом 2–4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Їжа знижує площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) валсартану приблизно на 40 %, а  $C_{\max}$  – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану в плазмі крові однакова для групи, яка приймала препарат натще, і групи пацієнтів, яка приймала препарат після їди. Зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від вживання їжі.

*Розподіл.* Рівноважний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, що вказує на те, що валсартан розподіляється у тканинах неінтенсивно. Валсартан добре зв'язується з білками плазми крові (94–97 %), головним чином зі сироватковим альбуміном.

*Біотрансформація.* Валсартан значною мірою не трансформується, оскільки тільки 20 % дози переходить у метаболіти. У плазмі крові в низьких концентраціях (менше 10 % AUC валсартану) ідентифікований гідроксиметаболіт, який є фармакологічно неактивним.

*Виведення.* Для валсартану характерна багатоекспоненціальна кінетика виведення (період напіввиведення  $T_{1/2a} < 1$  години і  $T_{1/2b}$  приблизно 9 годин). Валсартан виводиться головним чином у незміненому стані з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (приблизно 13 % дози). Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану в плазмі крові становить приблизно 2 л/годину, а його ренальний кліренс – приблизно 0,62 л/годину (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

### *Валсартан/амлодипін*

Після перорального застосування лікарського засобу Валмісар А  $C_{max}$  валсартану і амлодипіну в плазмі крові досягається за 3 і 6–8 годин відповідно. Швидкість і ступінь всмоктування лікарського засобу Валмісар А еквівалентні біодоступності валсартану та амлодипіну при їх призначенні як монопрепаратів.

### Особливі популяції

#### *Діти*

Дані про фармакокінетику препарату у дітей відсутні.

#### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Час досягнення  $C_{max}$  амлодипіну в плазмі крові приблизно однаковий у пацієнтів молодшого віку і пацієнтів літнього віку. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що призводить до зростання AUC і подовження періоду напіввиведення. Середня системна AUC валсартану в пацієнтів літнього віку на 70 % вища, ніж у пацієнтів молодшого віку, тому необхідно дотримуватися обережності при підвищенні дози.

#### *Ниркова недостатність*

Порушення функції нирок істотно не впливають на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося для сполуки, нирковий кліренс якої становить лише 30 % загального плазматичного кліренсу, кореляції між станом функції нирок і системною експозицією валсартану не відзначалося.

#### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів з печінковою недостатністю знижується кліренс амлодипіну, що призводить до підвищення AUC приблизно на 40–60 %. У середньому у пацієнтів із легкими і помірними хронічними захворюваннями печінки експозиція AUC валсартану в середньому вдвічі перевищує таку у здорових добровольців (відібрані за віком, статтю та масою тіла). Пацієнти, які мають захворювання печінки, повинні бути обережними при застосуванні препарату.

## **Показання**

Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном.

## **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз.
- Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок ( $\text{ШКФ} < 60 \text{ мг/хв/1,73 м}^2$ ).
- Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжка гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

### Міжлікарські взаємодії

Дослідження міжлікарських взаємодій препарату Валмісар А з іншими лікарськими засобами не проводились.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути обережними

### *Інші гіпотензивні препарати*

Часто застосовувані гіпотензивні препарати (наприклад, альфа-блокатори, діуретики) та інші лікарські засоби, які можуть викликати появу гіпотензивних

небажаних явищ (наприклад, трициклічні антидепресанти, альфа-блокатори, що застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози), можуть посилювати гіпотензивну дію комбінації.

#### Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

#### Супутнє застосування не рекомендоване

##### *Грейпфрут або грейпфрутовий сік*

Не рекомендується застосування амлодипіну із грейпфрутовим соком або із грейпфрутом, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту препарату.

#### Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути обережними

##### *Інгібітори CYP3A4*

Супутнє застосування амлодипіну з більш або менш потужними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеази, азоловими протигрибковими, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного посилення системного впливу амлодипіну. Клінічні прояви таких фармакокінетичних змін можуть бути посиленими у пацієнтів літнього віку. Можуть бути необхідними клінічний моніторинг та корекція доз.

*Індуктори CYP3A4 (протисудомні препарати (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцин, звіробій звичайний (Hypericum perforatum))*

При супутньому застосуванні відомих індукторів CYP3A4 концентрація амлодипіну в плазмі крові може змінюватися. Отже, слід контролювати артеріальний тиск і регулювати дозування під час і після супутнього застосування, особливо у разі потужних індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, *Hypericum perforatum*).

##### *Симвастатин*

Багаторазове застосування 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням тільки симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг для пацієнтів, які застосовують амлодипін.

##### *Дантролен (інфузії)*

У тварин спостерігалися летальні випадки вентрикулярних фібриляцій та кардіоваскулярних колапсів у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до розвитку злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісних гіпертермій.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути обережними

*Інші*

У процесі клінічних досліджень амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, діоксину, варфарину або циклоспорину.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Супутнє застосування не рекомендоване

*Літії*

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан, відзначалося оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і його токсичності. Супутнє застосування валсартану і літію не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації необхідне, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові. Ризик підвищення токсичності літію може бути надалі підвищений при сумісному застосуванні з лікарським засобом Валмісар А та діуретиками.

*Калієві добавки, калійзберігаючі діуретики, сольові замінники, що містять калій, або інші препарати, які можуть підвищувати рівень калію*

Якщо лікарські засоби, що впливають на калієві канали, призначають у комбінації з валсартаном, слід передбачити частий контроль вмісту калію у плазмі крові.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути обережними

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилова кислота (>3 г/добу) і неселективні НПЗП*

При супутньому застосуванні антагоністів ангіотензину II і НПЗП можливе послаблення гіпотензивної дії. Також супутнє застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗП може підвищувати ризик порушення функції нирок та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому на початку лікування

рекомендується контролювати стан функції нирок, а також забезпечувати належний рівень рідини в організмі пацієнта.

*Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)*

Результати досліджень *in vitro* з тканиною печінки людини показали, що валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.

*Подвійна блокада РААС з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном*

Результати клінічних досліджень показали, що подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену призводить до збільшення частоти виникнення таких небажаних явищ, як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з лікуванням одним лікарським засобом, що впливає на РААС. Тому супутнє застосування АРА (включаючи валсартан) або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок ( $\text{ШКФ} < 60 \text{ мг/хв/1,73 м}^2$ ).

*Інші*

При монотерапії валсартаном не встановлені клінічно значущі лікарські взаємодії з такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

## **Особливості щодо застосування**

Безпека та ефективність амлодипіну при лікуванні гіпертензивного кризу не встановлені.

*Пацієнти з дефіцитом натрію і/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК)*

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (0,4 %) спостерігалася надмірна гіпотензія при лікуванні валсартаном/амлодипіном у рамках плацебо-контрольованих досліджень. У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиною системою (зі зниженим вмістом натрію і/або ОЦК та у разі одержання високих доз діуретиків), які приймають блокатори рецепторів ангіотензину, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендована корекція цього стану перед застосуванням валсартану/амлодипіну або ретельне медичне спостереження на початку терапії.

При виникненні артеріальної гіпотензії при застосуванні валсартану/амлодипіну пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Після стабілізації артеріального тиску можна продовжити лікування.

### *Гіперкаліємія*

Слід з обережністю проводити одночасне лікування калієвими добавками, калійзберігаючими діуретиками, сольовими замінниками, що містять калій, або іншими препаратами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин), а також необхідний частий контроль вмісту калію.

### *Стеноз ниркової артерії*

Валсартан/амлодипін слід з обережністю застосовувати для лікування гіпертензії у пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки, оскільки рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові може збільшуватись.

### *Трансплантація нирки*

Досвід безпечного застосування валсартану/амлодипіну пацієнтам з недавно перенесеною трансплантацією нирки відсутній.

### *Порушення функції печінки*

Валсартан виводиться головним чином у незміненому стані з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та AUC підвищується у пацієнтів з порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Особлива обережність необхідна при застосуванні валсартану/амлодипіну пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня або обструктивними захворюваннями жовчного міхура.

Максимальна рекомендована доза для пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки без холестазу становить 80 мг валсартану.

### *Порушення функції нирок*

Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня ( $\text{ШКФ} > 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) корекція дози не потрібна. При помірних порушеннях функції нирок рекомендується контролювати рівень калію і креатиніну в крові.

Супутне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам із порушеннями функції нирок ( $\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ).

## *Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом не слід приймати антагоніст ангіотензину II валсартан, оскільки їх ренін-ангіотензинова система порушена внаслідок основного захворювання.

## *Ангіоневротичний набряк*

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що може призвести до обструкції дихальних шляхів і/або набряку обличчя, губ, глотки і/або язика, спостерігався у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Застосування даного лікарського засобу слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

## *Серцева недостатність/стан після перенесеного інфаркту міокарда*

Внаслідок пригнічення РААС у чутливих пацієнтів можливі порушення функції нирок. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких функції нирок можуть залежати від активності РААС, застосування інгібіторів АПФ та АРА спричиняло розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гострої ниркової недостатності та/або призводило до летального наслідку. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану. Пацієнтам із серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда слід оцінювати функцію нирок.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE-2) амлодипіну в пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно з такою при застосуванні плацебо, однак не було значної різниці у появі або погіршенні серцевої недостатності. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летального наслідку.

## *Стеноз аорти і мітрального клапана*

Як і при лікуванні іншими вазодилататорами, особливо обережними повинні бути пацієнти, у яких констатований стеноз мітрального клапана або виражений стеноз аорти невисокого ступеня.

## *Подвійна блокада РААС*

Існують дані, що сумісне застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому не рекомендується проводити подвійну блокаду РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену.

Якщо подвійна блокада є абсолютно необхідною, її слід проводити виключно під наглядом спеціаліста зі здійсненням частого ретельного моніторингу функції нирок, концентрацій електролітів та артеріального тиску. Не слід сумісно застосовувати інгібітори АПФ та АРА пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Не вивчалось застосування лікарського засобу Валмісар А пацієнтам з іншими захворюваннями, крім артеріальної гіпертензії.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час застосування цього лікарського засобу підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після експозиції інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності не були переконливими, проте невелике зростання ризику виключати не можна. Хоча дані контрольованих епідеміологічних досліджень антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII) відсутні, подібний ризик може виникати при застосуванні препаратів цього класу.

Експозиція АРАII у другому і третьому триместрі, як відомо, чинить токсичну дію на плід у людини (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо АРАII застосовували починаючи з другого триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа плода.

Немовлята, матері яких приймали АРАII, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо розвитку артеріальної гіпотензії.

#### Період годування груддю

Амлодипін виводиться у грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям, оцінюється з інтерквартильним діапазоном 3–7 %, максимум 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Оскільки інформація про застосування препарату Валмісар А у період годування груддю відсутня, препарат не рекомендується застосовувати в період годування груддю; бажано застосовувати альтернативні препарати з вивченим профілем безпеки, особливо в разі годування груддю новонароджених або недоношених дітей.

### Фертильність

Клінічні дослідження впливу на фертильність не проводилися.

### *Валсартан*

Валсартан не спричиняв небажаних реакцій з боку репродуктивної системи у самців та самок щурів при пероральному застосуванні у дозах до 200 мг/кг на добу. Дана доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахуванні на мг/м<sup>2</sup> (у розрахунках використовувалася доза 320 мг на добу для перорального прийому пацієнтом з масою тіла 60 кг).

### *Амлодипін*

У деяких пацієнтів, які проходили лікування блокаторами кальцієвих каналів, повідомлялося про випадки оборотних біохімічних змін у голівках сперматозоїдів. Клінічних даних щодо впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. В одному з досліджень на щурах були виявлені небажані реакції з боку фертильності самців.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

У пацієнтів, які застосовують Валмісар А, може виникати запаморочення або відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Амлодипін може слабо або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчувають запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їх реакція може порушуватися.

### **Спосіб застосування та дози**

Пацієнти, у яких артеріальний тиск неадекватно регулюється монопрепаратами амлодипіну або валсартану, можуть бути переведені на комбіновану терапію препаратом Валмісар А. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Таблетки Валмісар А можна приймати незалежно від вживання їжі. Рекомендується приймати Валмісар А, запиваючи його невеликою кількістю води.

Пацієнтів, які застосовують валсартан і амлодипін окремо, можна перевести на Валмісар А, який містить ті ж самі дози компонентів.

Перед переходом на комбінацію фіксованих доз рекомендується індивідуальний підбір дози з компонентами (тобто амлодипіну і валсартану). У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість безпосередньої заміни монотерапії на комбінацію з фіксованими дозами.

Максимальна добова доза – 1 таблетка Валмісару А 5 мг/80 мг або 1 таблетка Валмісару А 5 мг/160 мг, або 1 таблетка Валмісару А 10 мг/160 мг (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану).

#### Дозування для окремих груп пацієнтів

##### *Порушення функції нирок*

Немає доступних клінічних даних щодо застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. У пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного ступеня рекомендується контролювати рівень калію і креатиніну в крові.

Супутнє застосування лікарського засобу Валмісар А з аліскіреном протипоказано пацієнтам із порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

##### *Цукровий діабет*

Супутнє застосування Валмісару А з аліскіреном протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом.

##### *Порушення функції печінки*

Препарат Валмісар А протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

З обережністю слід застосовувати Валмісар А пацієнтам із порушеннями функції печінки або обструктивними захворюваннями жовчних шляхів. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня без холестазу максимальна рекомендована доза становить 80 мг валсартану.

Рекомендації з дозування амлодипіну для пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки не розроблені. При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Показання») і порушеннями функції печінки на амлодипін або Валмісар А необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну як монотерапію або у складі комбінованої терапії.

#### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми.

Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату пацієнтам літнього віку.

При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Показання») і порушеннями функції печінки на амлодипін або Валмісар А необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну як монотерапію або у складі комбінованої терапії.

#### *Педіатрична популяція*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Валмісар А дітям (віком до 18 років) не досліджені. Дані відсутні.

#### *Діти.*

Дослідження лікування цим препаратом дітей (віком до 18 років) не проводилося. Тому до отримання більш повної інформації Валмісар А не рекомендується застосовувати для лікування дітей.

### **Передозування**

#### *Симптоми*

Дотепер відсутній досвід передозування Валмісару А. Основним симптомом передозування валсартану, ймовірно, є виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призвести до наростаючої периферичної вазодилатації і, ймовірно, до рефлекторної тахікардії. Повідомляли про значну і потенційно пролонговану системну гіпотензію, аж до шоку і летального наслідку.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

### *Лікування*

Якщо препарат прийнято нещодавно, слід викликати блювання або промити шлунок. Всмоктування амлодипіну значно знижується при застосуванні активованого вугілля відразу ж або впродовж двох годин після прийому амлодипіну.

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням Валмісару А, вимагає активної підтримки стану серцево-судинної системи, включаючи частий контроль серцевої і дихальної функцій, підйом кінцівок, уваги до ОЦК і сечовипускання. Для відновлення судинного тонуусу та артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальний препарат при відсутності протипоказань для його застосування. При стійкому зниженні артеріального тиску, яке є наслідком блокади кальцієвих каналів, може бути доцільним внутрішньовенне введення кальцію глюконату.

Виведення валсартану та амлодипіну за допомогою гемодіалізу мало ймовірно.

### **Побічні ефекти**

Безпека застосування лікарського засобу Валмісар А була оцінена у процесі 5 контрольованих клінічних досліджень за участю 5175 пацієнтів, 2613 з яких отримували валсартан у комбінації з амлодипіном. Побічні реакції, що спостерігалися найчастіше або були значними чи тяжкими: назофарингіт, грип, підвищена чутливість, головний біль, непритомність, ортостатична гіпотензія, набряки, набряки м'яких тканин, набряки обличчя, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, астенія та припливи.

При оцінюванні частоти виникнення побічних реакцій використано такі критерії: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ); частота невідома (частоту не можна оцінити за наявними даними).

| Клас системи органів MedDRA | Побічна реакція | Частота |
|-----------------------------|-----------------|---------|
|-----------------------------|-----------------|---------|

| Валмісар А                          | Амлодипін                                | Валсартан |            |                  |
|-------------------------------------|------------------------------------------|-----------|------------|------------------|
| Інфекції та інвазії                 | Назофарингіт                             | Часто     | • -        | --               |
|                                     | Грип                                     | Часто     | • -        | --               |
| З боку крові та лімфатичної системи | Зниження рівня гемоглобіну і гематокриту | • -       | --         | Частота невідома |
|                                     | Лейкопенія                               | • -       | Дуже рідко | • -              |
|                                     | Нейтропенія                              | • -       | --         | Частота невідома |
|                                     | Тромбоцитопенія, інколи з пурпурою       | • -       | Дуже рідко | Частота невідома |
| З боку імунної системи              | Підвищена чутливість                     | Рідко     | Дуже рідко | Частота невідома |
| Порушення харчування та метаболізму | Анорексія                                | Нечасто   | • -        | --               |
|                                     | Гіперкальціємія                          | Нечасто   | • -        | --               |
|                                     | Гіперглікемія                            | • -       | Дуже рідко | • -              |
|                                     | Гіперліпідемія                           | Нечасто   | • -        | --               |
|                                     | Гіперурикемія                            | Нечасто   | • -        | --               |
|                                     | Гіпокаліємія                             | Часто     | • -        | --               |

|                         |                           |         |                  |     |
|-------------------------|---------------------------|---------|------------------|-----|
| Гіпонатріємія           | Нечасто                   | • -     | --               |     |
| З боку психіки          | Депресія                  | • -     | Нечасто          | • - |
|                         | Тривога                   | Рідко   | • -              | --  |
|                         | Безсоння/розлади сну      | • -     | Нечасто          | • - |
|                         | Перепади настрою          | • -     | Нечасто          | • - |
|                         | Сплутаність свідомості    | • -     | Рідко            | • - |
| З боку нервової системи | Порушення координації     | Нечасто | • -              | --  |
|                         | Запаморочення             | Нечасто | Часто            | • - |
|                         | Постуральне запаморочення | Нечасто | • -              | --  |
|                         | Дисгевзія                 | • -     | Нечасто          | • - |
|                         | Екстрапірамідний синдром  | • -     | Частота невідома | • - |
|                         | Головний біль             | Часто   | Часто            | • - |
|                         | Гіпертензія               | • -     | Дуже рідко       | • - |
|                         | Парестезія                | Нечасто | Нечасто          | • - |

|                                          |                                                                                           |               |               |         |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------|
| Периферична<br>нейропатія,<br>нейропатія | • -                                                                                       | Дуже<br>рідко | • -           |         |
| Сонливість                               | Нечасто                                                                                   | Часто         | • -           |         |
| Непритомність                            | • -                                                                                       | Нечасто       | • -           |         |
| Тремор                                   | • -                                                                                       | Нечасто       | • -           |         |
| Гіпестезія                               | • -                                                                                       | Нечасто       | • -           |         |
| З боку органів зору                      | Порушення зору                                                                            | Рідко         | Нечасто       | • -     |
|                                          | Ослаблення зору                                                                           | Нечасто       | Нечасто       | • -     |
| З боку органів слуху<br>і лабіринту      | Шум у вухах                                                                               | Рідко         | Нечасто       | • -     |
|                                          | Запаморочення                                                                             | Нечасто       | • -           | Нечасто |
| З боку серця                             | Відчуття серцебиття                                                                       | Нечасто       | Часто         | • -     |
|                                          | Непритомність                                                                             | Рідко         | • -           | --      |
|                                          | Тахікардія                                                                                | Нечасто       | • -           | --      |
|                                          | Аритмія (у тому числі<br>брадикардія, шлуночкова<br>тахікардія, фібриляція<br>передсердь) | • -           | Дуже<br>рідко | • -     |
|                                          | Інфаркт міокарда                                                                          | • -           | Дуже<br>рідко | • -     |

|                               |                                                            |         |            |                  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|---------|------------|------------------|
| З боку судин                  | Гіперемія                                                  | • -     | Часто      | • -              |
|                               | Гіпотонія                                                  | Рідко   | Нечасто    | • -              |
|                               | Ортостатична гіпотензія                                    | Нечасто | • -        | --               |
|                               | Васкуліт                                                   | • -     | Дуже рідко | Частота невідома |
| З боку дихальної системи      | Кашель                                                     | Нечасто | Дуже рідко | Дуже рідко       |
|                               | Задишка                                                    | • -     | Нечасто    | • -              |
|                               | Фаринголарингеальний біль                                  | Нечасто | • -        | --               |
|                               | Риніт                                                      | • -     | Нечасто    | • -              |
| Гастроінтестинальні порушення | Абдомінальний дискомфорт та біль у верхніх ділянках живота | Нечасто | Часто      | Нечасто          |
|                               | Зміна ритму дефекації                                      | • -     | Нечасто    | • -              |
|                               | Запор                                                      | Нечасто | • -        | --               |
|                               | Діарея                                                     | Нечасто | Нечасто    | • -              |
|                               | Сухість у роті                                             | Нечасто | Нечасто    | • -              |
|                               | Диспепсія                                                  | • -     | Нечасто    | • -              |

|                                  |                                                                              |            |             |                  |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------------|
| Гастрит                          | • -                                                                          | Дуже рідко | • -         |                  |
| Гіперплазія ясен                 | • -                                                                          | Дуже рідко | • -         |                  |
| Нудота                           | Нечасто                                                                      | Часто      | • -         |                  |
| Панкреатит                       | • -                                                                          | Дуже рідко | • -         |                  |
| Блювання                         | • -                                                                          | Нечасто    | • -         |                  |
| З боку гепатобіліарної системи   | Атипові проби функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну в крові | • -        | Дуже рідко* | Невідомо         |
|                                  | Гепатит                                                                      | • -        | Дуже рідко  | • -              |
|                                  | Внутрішньопечінковий холестаза, жовтяниця                                    | • -        | Дуже рідко  | • -              |
| З боку шкіри і підшкірних тканин | Алопеція                                                                     | • -        | Нечасто     | • -              |
|                                  | Ангіоневротичний набряк                                                      | • -        | Дуже рідко  | Частота невідома |
|                                  | Бульозний дерматит                                                           | • -        | --          | Частота невідома |
|                                  | Еритема                                                                      | Нечасто    | • -         | --               |

|                                    |         |                  |                  |
|------------------------------------|---------|------------------|------------------|
| Мультиформна еритема               | • -     | Дуже рідко       | • -              |
| Екзантема                          | Рідко   | Нечасто          | • -              |
| Гіпергідроз                        | Рідко   | Нечасто          | • -              |
| Світлочутливість                   | • -     | Нечасто          | • -              |
| Свербіж                            | Рідко   | Нечасто          | Частота невідома |
| Пурпура                            | • -     | Нечасто          | • -              |
| Висипання                          | Нечасто | Нечасто          | Невідомо         |
| Знебарвлення шкіри                 | • -     | Нечасто          | • -              |
| Кропив'янка та інші форми висипань | • -     | Дуже рідко       | • -              |
| Ексфоліативний дерматит            | • -     | Дуже рідко       | • -              |
| Синдром Стівенса -Джонсона         | • -     | Дуже рідко       | • -              |
| Набряк Квінке                      | • -     | Дуже рідко       | • -              |
| Токсичний епідермальний некроліз   | • -     | Частота невідома | • -              |

|                                      |                                                 |         |         |                  |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|---------|------------------|
| З боку кістково-м'язової системи     | Артралгія                                       | Нечасто | Нечасто | • -              |
|                                      | Біль у спині                                    | Нечасто | Нечасто | • -              |
|                                      | Припухлість суглоба                             | Нечасто | • -     | --               |
|                                      | М'язові судоми                                  | Рідко   | Нечасто | • -              |
|                                      | Біль у м'язах                                   | • -     | Нечасто | Частота невідома |
|                                      | Припухлість гомілковостопного суглоба           | • -     | Часто   | • -              |
|                                      | Відчуття тяжкості                               | Рідко   | • -     | --               |
| З боку нирок і сечовидільної системи | Збільшення рівня креатиніну в крові             | • -     | --      | Частота невідома |
|                                      | Розлад сечовипускання                           | • -     | Нечасто | • -              |
|                                      | Ніктурія                                        | • -     | Нечасто | • -              |
|                                      | Поліакіурія                                     | Рідко   | Нечасто | • -              |
|                                      | Поліурія                                        | Рідко   | • -     | --               |
|                                      | Ниркова недостатність і порушення функції нирок | • -     | --      | Частота невідома |

|                                     |                                           |       |         |                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------|---------|---------------------|
| З боку<br>репродуктивної<br>системи | Імпотенція                                | • -   | Нечасто | • -                 |
|                                     | Ерекtilьна дисфункція                     | Рідко | • -     | --                  |
|                                     | Гінекомастія                              | • -   | Нечасто | • -                 |
| Загальні порушення                  | Астенія                                   | Часто | Нечасто | • -                 |
|                                     | Дискомфорт, нездужання                    | • -   | Нечасто | • -                 |
|                                     | Підвищена втомлюваність                   | Часто | Часто   | Нечасто             |
|                                     | Набряк обличчя                            | Часто | • -     | --                  |
|                                     | Гіперемія, припливи                       | Часто | • -     | --                  |
|                                     | Біль у грудях, не<br>пов'язаний із серцем | • -   | Нечасто | • -                 |
|                                     | Набряки                                   | Часто | Часто   | • -                 |
|                                     | Периферичні набряки                       | Часто | • -     | --                  |
|                                     | Біль                                      | • -   | Нечасто | • -                 |
|                                     | Набряк м'яких тканин                      | Часто | • -     | --                  |
| Дослідження                         | Збільшення рівня калію в<br>крові         | • -   | --      | Частота<br>невідома |
|                                     | Збільшення маси тіла                      | • -   | Нечасто | • -                 |

|                     |     |         |     |
|---------------------|-----|---------|-----|
| Зменшення маси тіла | • - | Нечасто | • - |
|---------------------|-----|---------|-----|

\* В основному пов'язано з холестазом.

#### *Додаткова інформація щодо комбінації*

Периферичний набряк, відома побічна реакція амлодипіну, у пацієнтів, які застосовували комбінацію амлодипін/валсартан, у цілому відзначався з меншою частотою, ніж на тлі застосування амлодипіну окремо. У процесі проведення подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень середня частота периферичного набряку, рівномірно розподілена в усьому інтервалі доз, становила 5,1 % для комбінації амлодипіну/валсартану.

#### *Додаткова інформація щодо компонентів препарату*

Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валмісар А, навіть якщо вони не були зафіксовані у процесі проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період.

#### Амлодипін

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Часто</i>   | Сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість у ділянці щиколотки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Нечасто</i> | Безсоння, зміни настрою (включаючи занепокоєння), депресія, тремор, дисгевзія, непритомність, гіпестезія, порушення зору (включаючи диплопію), шум у вухах, гіпотензія, диспноє, риніт, блювання, диспепсія, алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, екзантема, міалгія, м'язові судоми, біль, сечові порушення, збільшення частоти сечовипускання, імпотенція, гінекомастія, біль у грудній клітці, загальне нездужання, збільшення або зменшення маси тіла. |
| <i>Рідко</i>   | Сплутаність свідомості.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Дуже рідко</i>       | Лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, гіперглікемія, гіпертензія, периферична нейропатія, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, вентрикулярну тахікардію та фібриляцію передсердь), васкуліт, панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен, гепатит, жовтяниця, підвищення рівня ферментів печінки, зазвичай пов'язане з холестазом, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість. |
| <i>Частота невідома</i> | Токсичний епідермальний некроліз.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому.

### Валсартан

Нижчезазначені додаткові побічні реакції спостерігалися у процесі клінічних випробувань при монотерапії валсартаном незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з препаратом, що вивчається.

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Частота невідома</i> | Зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції підвищеної чутливості, у тому числі сироваткова хвороба. |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### **Термін придатності**

2 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 9 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.