МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005048- 211220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Артинова® АМ

Регистрационный номер: ЛП-005048

Торговое наименование: Артинова® АМ

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + валсартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка 5 мг + 80 мг содержит:

Ядро таблетки:

Интрагранулярный слой:

Напыление А:

Действующие вещества:

Амлодипина безилат 6,934 мг

эквивалентный амлодипину 5,00 мг,

Валсартан 80,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Авицель РН 101) – 56,516 мг, кросповидон – 10,50 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,00 мг, магния стеарат – 3,00 мг

Напыление Б:

Крахмал прежелатинизированный – 35,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Авицель РН 101) – 69,55 мг, кремния диоксид коллоидный – 5,00 мг, тальк – 2,50 мг, магния стеарат – 1,50 мг

Экстрагранулярный слой:

Магния стеарат – 1,50 мг

Пленочная оболочка

Опадрай жёлтый (03F82330) – 6,875 мг

Состав Опадрая жёлтого (03F82330): гипромеллоза 6 сР – 60,00 %, краситель железа оксид жёлтый – 15,00 %, макрогол-4000 – 10,00 %, титана диоксид – 10,00 %, тальк – 5,00 %.

Каждая таблетка 5 мг + 160 мг содержит:

Ядро таблетки:

Интрагранулярный слой:

Напыление А:

Действующие вещества:

Амлодипина безилат 6,934 мг

эквивалентный амлодипину 5,00 мг,

Валсартан 160,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Авицель РН 101) – 119,966 мг, кросповидон – 21,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 6,00 мг, магния стеарат – 6,00 мг

Напыление Б:

Крахмал прежелатинизированный – 70,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Авицель РН 101) – 138,90 мг, кремния диоксид коллоидный – 10,00 мг, тальк – 5,00 мг, краситель железа оксид жёлтый – 0,20 мг, магния стеарат – 3,00 мг

Экстрагранулярный слой:

Магния стеарат – 3,00 мг

Пленочная оболочка

Опадрай жёлтый (03F82330) – 13,75 мг

Состав Опадрая жёлтого (03F82330): гипромеллоза 6 сР – 60,00 %, краситель железа оксид жёлтый – 15,00 %, макрогол-4000 – 10,00 %, титана диоксид – 10,00 %, тальк – 5,00 %.

Каждая таблетка 10 мг + 160 мг содержит:

Ядро таблетки:

Интрагранулярный слой:

Напыление А:

Действующие вещества:

Амлодипина безилат 13,868 мг

эквивалентный амлодипину 10,00 мг,

Валсартан 160,00 мг,

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Авицель РН 101) – 113,032 мг, кросповидон – 21,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 6,00 мг, магния стеарат – 6,00 мг

Напыление Б:

Крахмал прежелатинизированный – 70,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Авицель РН 101) – 139,10 мг, кремния диоксид коллоидный – 10,00 мг, тальк – 5,00 мг, магния стеарат – 3,00 мг

Экстрагранулярный слой:

Магния стеарат – 3,00 мг

Пленочная оболочка

Опадрай оранжевый (03F83059) – 13,75 мг

Состав Опадрая оранжевого (03F83059): гипромеллоза 6 сР – 62,50 %, титана диоксид – 20,97 %, макрогол-4000 – 10,00 %, тальк – 5,00 %, краситель железа оксид жёлтый – 1,38 %, краситель железа оксид красный 0,15 %.

Описание

Таблетки 5 мг+80 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-жёлтого цвета, с гравировкой «AV1» на одной стороне и гладкие с другой. На разломе: ядро – белая или почти белая масса, покрытая пленочной оболочкой коричневато-жёлтого цвета.

Таблетки 5 мг+160 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-жёлтого цвета, с гравировкой «AV2» на одной стороне и гладкие с другой. На разломе: ядро – масса светло-жёлтого или жёлтого цвета, покрытая пленочной оболочкой коричневато-жёлтого цвета.

Таблетки 10 мг+160 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-розового цвета, с гравировкой «AV3» на одной стороне и гладкие с другой. На разломе: ядро – белая или почти белая масса, покрытая пленочной оболочкой коричневато-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Гипотензивное комбинированное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист).

Код АТХ: C09DB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Артинова® АМ является комбинацией двух гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ): амлодипин, производное

дигидропиридина, относится к классу блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и валсартан - к классу антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим антигипертензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Артинова® АМ, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкомышечные волокна сосудов, вызывающим уменьшение периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается дигидро- и недигидропиридиновыми активными центрами рецептора. Механизм сокращения миокарда и гладкомышечных волокон сосудов зависит от поступления ионов кальция из межклеточного пространства через специфические ионные каналы.

После приема в терапевтических дозах у пациентов с АГ амлодипин вызывает вазодилатацию, приводящую к снижению АД (в положении стоя и лежа). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и концентрации катехоламинов при длительном применении. Концентрация в плазме крови коррелирует с эффектом как у молодых, так и у пожилых пациентов.

При АГ у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

Так же, как и при применении других БМКК, прием амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) вызывал изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: отмечалось небольшое повышение сердечного индекса без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ (dP/dt) и конечное диастолическое давление и объем. Гемодинамические исследования у интактных животных и здоровых добровольцев показали, что снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с β-адреноблокаторами у человека.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. В клинических

исследованиях при применении амлодипина в комбинации с β-адреноблокаторами у пациентов с АГ или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями параметров электрокардиограммы (ЭКГ).

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

Валсартан

Валсартан — активный специфичный АРА II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации свободного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности 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 вызывает разрушение брадикинина. Так как при применении АРА II не происходит ингибирование АПФ и накопление брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля маловероятно. 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 частота развития сухого кашля при применении валсартана или тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5 % и 19,0 % соответственно по сравнению с 68,5 % пациентов, которые получали ингибитор АПФ. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Снижение АД на фоне терапии валсартаном у пациентов с АГ не сопровождается изменением ЧСС.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект после однократного приема валсартана внутрь развивается через 2 часа, максимальный эффект при этом достигается в пределах 4-6 часов. Длительность антигипертензивного эффекта составляет 24 часа. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2-4 недель и сохраняется на достигнутом уровне на фоне

длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями.

Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) приводит к значительному уменьшению числа госпитализаций. Этот эффект максимально выражен у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или β-адреноблокаторы. У пациентов с клинически стабильной левожелудочковой недостаточностью или нарушением функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда терапия валсартаном приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности.

Фармакокинетика

Линейность

Фармакокинетика валсартана и амлодипина характеризуется линейностью.

Амлодипин

Всасывание

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

Распределение

Объем распределения (Vd) составляет приблизительно 21 л/кг. По данным исследований *in vitro* около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Амлодипин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Амлодипин интенсивно (приблизительно 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. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после продолжительного применения в течение 7-8 дней. 10% неизмененного амлодипина и 60 % амлодипина в виде метаболитов выводится почками.

Валсартан

Всасывание

После приема внутрь C_{max} валсартана в плазме крови достигается через 2-4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %.

При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под кривой «концентрация-время», AUC) на 40 % и максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 часов после приема препарата концентрации валсартана в плазме крови сходны у пациентов, принимавших его с пищей, и в группе, принимавшей натощак. Уменьшение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, в связи с чем валсартан можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения (Vd) валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения его в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбуминами.

Метаболизм

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 ч и $T_{1/2\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83 % дозы) и почками (около 13 % дозы). 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 препарата Артинова® АМ C_{max} валсартана и амлодипина достигаются через 3 и 6-8 часов соответственно. Скорость и степень всасывания из препарата Артинова® АМ эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Дети и подростки ≤ 18 лет

Фармакокинетические особенности применения препарата Артинова® АМ у детей до 18 лет не установлены.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

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

У пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана несколько более выражена, чем у пациентов молодого возраста, что не является клинически значимым.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются. Не выявлено корреляции между функцией почек (определяемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и системной экспозицией валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени отмечено снижение клиренса амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60 %. В среднем у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней (класс А и В по классификации Чайлд—Пью) степени биодоступность (AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с заболеваниями печени.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану, а также другим вспомогательным компонентам препарата.
- Наследственный ангионевротический отек, ангионевротический отек на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), билиарный цирроз, холестаз.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$), гемодиализ.
- Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.

- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), коллапс, кардиогенный шок.
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка.
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек средней и тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2).

С осторожностью

- Гиперкалиемия, дефицит в организме натрия и/или уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК).
- Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия.
- Односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.
- Митральный или аортальный стеноз и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA.
- Острый коронарный синдром, состояние после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда.
- Нарушение функции печени легкой и средней степени по классификации Чайлд–Пью, обструктивные заболевания желчевыводящих путей.
- Одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Как и для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, применение препарата Артинова® АМ противопоказано при беременности. Безопасность применения амлодипина у беременных женщин не установлена. В доклинических

исследованиях продемонстрирована репродуктивная токсичность при применении высоких доз амлодипина у животных. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода при применении препарата Артинова® АМ в I триместре беременности. При планировании беременности рекомендуется перевести пациентку на альтернативную гипотензивную терапию с учетом профиля безопасности, за исключением случаев, когда лечение АРА II считается необходимым. В случае, если беременность диагностирована в период лечения препаратом Артинова® АМ, препарат следует отменить как можно раньше и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Известно, что применение АРА II во II и III триместре беременности вызывает развитие фетотоксических эффектов (нарушение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

При приеме блокаторов рецепторов ангиотензина II во II триместре беременности рекомендуется проведение ультразвукового обследования функции почек и состояния костей черепа плода. Новорожденных, матери которых получали терапию АРА II, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. Отмечено выделение амлодипина с грудным молоком. Подсчитано, что младенец получает в пределах 3-7 %, максимально 15 % от материнской дозы. Влияние амлодипина на младенцев не изучено. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Клинические исследования влияния препарата Артинова® АМ на фертильность отсутствуют.

Данных о влиянии валсартана на фертильность у человека нет. Клинических данных, касающихся потенциального влияния амлодипина на фертильность, недостаточно. У некоторых пациентов, находящихся на лечении блокаторами кальциевых каналов, наблюдались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка, содержащая амлодипин+валсартан в дозе 5 мг+80 мг, или 5 мг+160 мг, или 10 мг+160 мг (максимальная суточная доза по амлодипину). Пациент, получающий валсартан и

амлодипин в разных таблетках/капсулах, может быть переведен на прием препарата Артинова® АМ в таблетках, содержащих ту же дозировку действующих веществ.

У пациентов, которым может потребоваться многокомпонентная медикаментозная терапия для достижения целевых значений АД, лечение может быть начато с препарата Артинова® АМ. Следует тщательно оценить отношение польза/риск при выборе препарата Артинова® АМ в качестве начальной терапии АГ.

Начинать прием препарата рекомендовано с дозы 5 мг+80 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу можно через 1-2 недели после начала терапии. Максимальная доза амлодипина и валсартана составляет 10 мг+320 мг в сутки. Таблетки неделимые и не могут быть разделены на равные дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м^2) коррекции начальной дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Вследствие наличия в составе валсартана и амлодипина препарат Артинова® АМ следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин+валсартан в дозе 5 мг+80 мг или 5 мг+160 мг.

Применение у пациентов старше 65 лет

Поскольку оба компонента препарата одинаково хорошо переносятся при применении в соответствующих дозах у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) или у пациентов младше данной возрастной категории, не требуется коррекции начальной дозы препарата у данных пациентов. Следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин+валсартан в дозе 5 мг+80 мг или 5 мг+160 мг.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

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

Побочное действие

Безопасность применения комбинированного препарата амлодипин+валсартан оценена более чем у 2600 пациентов. Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные лекарственные реакции (НЛР) по данным клинических исследований и

лабораторные данные, которые встречались чаще при применении амлодипина и валсартана в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

При оценке частоты встречаемости нежелательных лекарственных реакций и нежелательных эффектов использованы следующие градации: «очень часто» (≥1/10), «часто» (≥1/100 <1/10), «нечасто» (≥1/1000 <1/100), «редко» (≥1/10000 <1/1000), «очень редко» (<1/10000), включая отдельные сообщения. Для всех нежелательных явлений, выявленных в клинической практике и при анализе лабораторных показателей (частоту развития которых установить невозможно), использовалась градация «частота неизвестна». Самыми частыми и наиболее значимыми были следующие нежелательные реакции: назофарингит, грипп, гиперчувствительность, головная боль, обморок, ортостатическая гипотензия, отеки, пастозность, отек лица, периферические отеки, повышенная утомляемость, «приливы» крови к лицу, астения и «приливы» жара.

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Комбинированный препарат Амлодипин + Валсартан**	**Амплодипин**	**Валсартан**
Инфекции и инвазии	назофарингит, грипп	часто	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	уменьшение концентрации гемоглобина и уменьшение гематокрита, нейтропения	-	-	частота неизвестна
	лейкопения	-	очень редко	-
	тромбоцитопения, иногда с пурпурой	-	очень редко	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность	редко	очень редко	-
	гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь	-	-	частота неизвестна

Нарушения метаболизма и питания	анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипонатриемия	нечасто	-	-
	гипергликемия	-	очень редко	-
	гипокалиемия	часто	-	-
Психические нарушения	депрессия, бессонница, лабильность настроения	-	нечасто	-
	тревожность	редко	-	-
	спутанность сознания	-	редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	нарушение координации	нечасто	-	-
	головокружение	нечасто	часто	-
	постуральное головокружение	нечасто	-	-
	дисгевзия	-	нечасто	-
	экстрапирамидный синдром	-	частота неизвестна	-
	головная боль	часто	часто	-
	гипертонус	-	очень редко	-
	парестезия	нечасто	нечасто	-
	периферическая нейропатия, нейропатия	-	очень редко	-
	сонливость	нечасто	часто	-

	обморок, тремор, гипестезия	-	нечасто	-
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	редко	нечасто	-
	диплопия	-	нечасто	-
	ухудшение зрения	нечасто	нечасто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	шум в ушах	редко	нечасто	-
	вертиго	нечасто	-	нечасто
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения	нечасто	часто	-
	синкопальное состояние	редко	-	-
	тахикардия	нечасто	-	-
	аритмии, включая брадикардию, фибрилляцию предсердий, желудочковую тахикардию, инфаркт миокарда	-	очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	«приливы» крови к лицу	-	часто	-
	артериальная гипотензия	редко	нечасто	-
	ортостатическая гипотензия	нечасто	-	-
	гипертензия	-	очень редко	-

	васкулит	-	очень редко	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	нечасто	очень редко	нечасто
	одышка, ринит	-	нечасто	-
	боль в глотке и гортани	нечасто	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота	нечасто	часто	нечасто
	нарушение работы кишечника, диспепсия, рвота	-	нечасто	-
	запор	нечасто	-	-
	диарея, сухость слизистой оболочки полости рта	нечасто	нечасто	-
	гастрит, панкреатит, гиперплазия десен	-	очень редко	-
	тошнота	нечасто	часто	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, в том числе повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	очень редко*	частота неизвестна

	гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха	-	очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция, фотосенсибилизация, пурпура, изменение цвета кожи	-	нечасто	-
	ангионевротический отек	-	очень редко	частота неизвестна
	буллезный дерматит	-	-	частота неизвестна
	эритема	нечасто	-	-
	многоформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке	-	очень редко	-
	экзантема	редко	нечасто	-
	гипергидроз	редко	нечасто	-
	кожный зуд	редко	нечасто	частота неизвестна
	кожная сыпь	нечасто	нечасто	частота неизвестна
	токсический эпидермальный некролиз	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны	артралгия, боль в спине	нечасто	нечасто	-

мышечной, скелетной и соединительной ткани	отек суставов	нечасто	-	-
	мышечный спазм	редко	нечасто	-
	миалгия	-	нечасто	частота неизвестна
	отек лодыжек	-	часто	-
	ощущение тяжести	редко	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность	-	-	частота неизвестна
	нарушения мочеиспускания, никтурия	-	нечасто	-
	поллакиурия	редко	нечасто	-
	полиурия	редко	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	импотенция	-	нечасто	-
	эректильная дисфункция	редко	-	-
	гинекомастия	-	нечасто	-
Общие нарушения и	астения	часто	нечасто	-

реакции в месте введения	дискомфорт, недомогание	-	нечасто	-
	повышенная утомляемость	часто	часто	нечасто
	отек лица, периферические отеки, «приливы» крови к лицу, «приливы» жара, пастозность	часто	-	-
	некардиогенная боль в грудной клетке, боль	-	нечасто	-
	отек	часто	часто	-
Лабораторные и инструментальные данные	повышение содержания калия в плазме крови	-	-	частота неизвестна
	увеличение или снижение массы тела	-	нечасто	-

* преимущественно связано с холестазом.

У пациентов, которые получали комбинацию амлодипина с валсартаном, уменьшалась частота развития периферических отеков, являющихся признанным побочным эффектом применения амлодипина, в сравнении с теми, кто получал монотерапию амлодипином. В сравнительных и плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота возникновения периферических отеков в зависимости от доз была следующей:

Частота возникновения периферических отеков у пациентов (%)		Валсартан (мг)				
		0	**40**	**80**	**160**	**320**
Амлодипин (мг)	**0**	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	-	-	9,0	9,5

Средняя частота развития периферических отеков, которая была примерно равной для всех дозировок, при комбинации амлодипина с валсартаном составила 5,1%.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось ранее при применении каждого из компонентов, могут развиваться при применении комбинированного препарата амлодипина и валсартана даже если они не наблюдались в клинических исследованиях.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

Данные о случаях передозировки препаратом в настоящее время отсутствуют. При передозировке валсартаном основным симптомом, предположительно, является выраженная артериальная гипотензия, сопровождающаяся головокружением. Передозировка амлодипином может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении выраженной и длительной системной артериальной гипотензии вплоть до развития шока с летальным исходом. При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии при передозировке амлодипином необходимы активные меры по поддержанию функции сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положение с приподнятым ножным концом и тщательный контроль ОЦК и диуреза.

Лечение

В случае, если препарат был принят недавно, провести промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев непосредственно после или в течение 2 часов после приема амлодипина значительно уменьшало его абсорбцию.

При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. Внутривенное введение глюконата кальция может быть эффективным для купирования эффектов блокады кальциевых каналов.

Выведение валсартана и амлодипина при гемодиализе маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин

Симвастатин. Одновременное длительное применение симвастатина в дозе 80 мг/сут и амлодипина в дозе 10 мг/сут ведет к увеличению экспозиции симвастатина на 77 %. Рекомендуется уменьшить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг/сут.

Ингибиторы изофермента CYP3A4. При применении амлодипина в дозе 5 мг/сут одновременно с дилтиаземом в дозе 180 мг/сут у пожилых пациентов отмечается

замедление метаболизма амлодипина в 1,6 раз. При применении амлодипина одновременно с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно выраженное увеличение системной экспозиции амлодипина.

Необходимо с осторожностью применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4.

Грейпфрутовый сок. В связи с ингибированием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме с грейпфрутовым соком экспозиция амлодипина может увеличиваться. В клиническом исследовании у 20 здоровых добровольцев, однако, не было выявлено значительных изменений фармакокинетики при однократном приеме амлодипина в дозе 10 мг с 240 мл грейпфрутового сока.

Индукторы изофермента CYP3A4 (противосудорожные средства (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный). Нет данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин. Одновременное применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 может приводить к уменьшению концентрации амлодипина в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении амлодипина с препаратами индукторами изофермента CYP3A4.

При монотерапии амлодипином не отмечено клинически значимого взаимодействия с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, магния гидроксидом с гелем алюминия гидроксида и симетиконом, циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими лекарственными средствами для приема внутрь.

Этанол. Одновременный однократный и многократный прием амлодипина в дозе 10 мг с этанолом не влияет на фармакокинетику последнего.

Валсартан

Двойная блокада РААС при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ алискирена

Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек. Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае если комбинированная терапия указанными препаратами является абсолютно необходимой,

такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Артинова® АМ, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек средней или тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов.

Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови. При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать увеличение содержания калия в крови (например, с гепарином и др.), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ослаблению антигипертензивного действия. У пожилых пациентов, пациентов со сниженным ОЦК (в том числе получающих терапию диуретическими средствами) или с нарушением функции почек одновременное применение АРА II и НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может увеличить риск развития нарушений функции почек. В начале терапии или при коррекции режима дозирования у пациентов, принимающих АРА II и НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, рекомендуется проводить контроль функции почек.

Препараты лития. При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и усиление токсических проявлений, в связи с чем при одновременном применении указанных препаратов рекомендовано проводить контроль содержания лития в сыворотке крови. При одновременном применении диуретиков с препаратами лития риск развития его токсического эффекта может дополнительно увеличиваться при добавлении препарата Артинова® АМ к терапии.

Белки-переносчики. По данным *in vitro* исследования ткани печени человека валсартан является субстратом белка-переносчика OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с

ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной биодоступности валсартана.

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Особые указания

Дефицит натрия и/или уменьшение ОЦК

В плацебо-контролируемых исследованиях при применении препарата у пациентов с неосложненной АГ в 0,4 % случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. У пациентов с активированной РААС (например, при дефиците ОЦК и/или натрия у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), при приеме АРА II, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Артинова® АМ следует провести коррекцию содержания натрия и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

В случае возникновения выраженного снижения АД пациента следует уложить с приподнятым положением ног, при необходимости провести в/в инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Артинова® АМ может быть продолжено.

Гиперкалиемия

При одновременном применении препарата с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать повышение содержания калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Артинова® АМ может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, в связи с чем препарат следует с осторожностью применять у данной категории пациентов.

Нарушения функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени.

Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, или ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с

сахарным диабетом и/или нарушениями функции почек средней и тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2).

Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой.

Нарушения функции печени

Валсартан выводится главным образом в неизмененном виде через кишечник с желчью, в то время как амлодипин интенсивно метаболизируется в печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Артинова® АМ у пациентов с заболеваниями печени (особенно при обструктивных заболеваниях желчевыводящих путей), сопровождающихся нарушениями функции печени.

Ангионевротический отек

При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. В случае развития ангионевротического отека терапию препаратом следует незамедлительно прекратить без повторного возобновления.

Сердечная недостаточность, состояние после перенесенного инфаркта миокарда

В целом, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять блокаторы «медленных» кальциевых каналов.

Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью) ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью во всех случаях следует определять состояние функции почек.

Острый инфаркт миокарда

В начале терапии амлодипином (или при увеличении его дозы) возможно усугубление стенокардии и развитие острого инфаркта миокарда, в особенности у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и осуществлять работу с механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при осуществлении указанных видов деятельности.

Форма выпуска

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

7 или 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида.

4 блистера по 7 таблеток или 3 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска:

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

Вилладж Гангувала, Паонта Сахиб, Дистрикт Сирмур – 173025, Химачал Прадеш, Индия

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

Village Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour – 173025, Himachal Pradesh, India

Организация, принимающая претензии потребителей:

Россия, 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС Л. С. Туниева