ЛП-№(003410)-(РГ-RU) от 09.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

На поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

На поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия (АГ) II и III степени.

4.2. Режим дозирования и способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в фиксированной комбинации в дозе 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, один раз в сутки.

Пациенты, получающий монотерапию амлодипином, валсартаном и гидрохлоротиазидом в отдельных таблетках, может быть переведен на терапию препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, содержащим те же дозы действующих компонентов; при недостаточном контроле артериального давления (АД) на фоне двойной комбинированной терапии (валсартан + гидрохлоротиазид, амлодипин + валсартан и амлодипин + гидрохлоротиазид) пациент может быть переведен на тройное комбинированное лечение препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон в соответствующих дозах.

При развитии дозозависимых побочных эффектов при применении двойной комбинированной терапии любыми компонентами препарата для достижения сопоставимого снижения АД возможно применение препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, содержащего более низкую дозу действующего вещества, вызвавшего данный побочный эффект.

Увеличивать дозу можно через 2 недели после начала терапии.

Максимальный антигипертензивный эффект препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон отмечается через 2 недели после увеличения дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции начальной дозы препарата не требуется. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, то есть одна таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 5 мг + 160 мг + 12,5 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от ≥30 до ≤90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Препарат не следует применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида.

Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками у пациентов данной категории возможно.

Пациенты с нарушение функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Вследствие наличия в составе амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и его следует с осторожностью принимать у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) и обструктивным заболеванием желчевыводящих путей. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 5 мг + 160 мг + 12,5 мг.

Дети

Поскольку безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон следует принимать 1 раз в сутки, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида и дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

– Наследственный ангионевротический отек либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II).

– Тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.

– Тяжелые нарушения функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), анурия, гемодиализ.

– Рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями.

– Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт. ст.), коллапс, кардиогенный шок.

– Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз).

– Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

– Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

– Беременность, планирование беременности, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

– Односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.

– Состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) и нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатия, сопровождающаяся потерей солей, преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек.

– Гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкальциемия.

– Митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

– Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации NYHA, острый коронарный синдром, состояние после недавно перенесенного инфаркта миокарда.

– Острый инфаркт миокарда (в острый период и в течение 1 месяца после него), острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия.

– Нарушение функции печени легкой и средней степени (класс А или В по классификации Чайлд-Пью), обструктивные заболевания желчевыводящих путей.

– Сахарный диабет.

– Системная красная волчанка.

– Гиперурикемия.

– Увеличение концентрации холестерина и триглицеридов.

– Аллергическая реакция на пенициллин и сульфаниламиды в анамнезе.

– Состояние после трансплантации почки.

– Пожилой возраст.

– Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками и другими препаратами, заменителями соли, а также с другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия.

– Одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

– Первичный гиперальдостеронизм.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

– Одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

– Подагра.

– Немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел 4.4.).

– Одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, и препаратов лития.

Особые указания

Дефицит в организме натрия и/или уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК)

В контролируемых исследованиях при применении препарата в максимальной суточной дозе (10 мг + 320 мг + 25 мг) у пациентов с АГ II и III степени тяжести в 1,7 % случаев наблюдалось выраженное снижение АД, включая ортостатическую гипотензию (по сравнению с 1,8 %, 0,4 % и 0,2 % на фоне комбинированной терапии валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 320 мг + 25 мг, амлодипин + валсартан в дозе 10 мг + 320 мг и амлодипин + гидрохлоротиазид в дозе 10 мг + 25 мг, соответственно).

У пациентов с выраженным дефицитом ОЦК и/или гипонатриемией, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии препаратом. Перед началом лечения препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить с приподнятым ножным концом и при необходимости провести в/в инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон может быть продолжено.

Нарушение функции почек

Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени (СКФ ≥30–≤90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2), с анурией или находящихся на диализе, противопоказано.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием комбинации амлодипин + валсартан +

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

гидрохлоротиазид может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон следует применять с осторожностью.

Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой.

Нарушение функции печени

Валсартан выделяется в неизмененном виде через кишечник с желчью, тогда как амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени. В связи с наличием в составе препарата валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида, препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней тяжестью (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) или обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано.

Ангионевротический отек

Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе.

При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и/или отеку 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 ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии.

Недостаточность кровообращения III–IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда

В целом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять препараты блокаторы «медленных» кальциевых каналов, так как данные препараты могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

сердечно-сосудистой недостаточностью или инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены.

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.

Стеноз аортального и митрального клапанов

Как и в случае со всеми другими вазодилатирующими препаратами следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с митральным или тяжелым аортальным стенозом.

Первичный гиперальдостеронизм

Не рекомендуется назначение терапии препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС.

Изменение содержания электролитов в сыворотке крови

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Периодические определения содержания электролитов в сыворотке крови для выявления возможного электролитного дисбаланса должны проводиться через соответствующие интервалы. Периодическое определение сывороточных электролитов и в частности калия, следует проводить через соответствующие интервалы времени для выявления возможного электролитного дисбаланса, особенно у пациентов с другими факторами риска, такими как нарушение функции почек, терапия другими лекарственными препаратами или предшествующий электролитный дисбаланс в анамнезе.

Валсартан

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

Гидрохлоротиазид

До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугублять уже существующую гипокалиемию. Тиазидные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ)) применение препарата следует прекратить.

Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).

Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипонатриемии, гипохлоремического алколоза или усугублять имеющуюся гипонатриемию. Отмечались отдельные случаи развития неврологической симптоматики у пациентов с гипонатриемией (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Терапию препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон следует начинать только после коррекции ранее диагностированной гипонатриемии. В случае развития гипонатриемии на фоне применения препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, терапию следует прекратить до нормализации уровня натрия в сыворотке крови.

При применении препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

Системная красная волчанка

При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении течения или активации течения системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. Как и другие диуретики, гидрохлоротиазид может вызывать или усугублять повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в связи с уменьшением ее клиренса и приводить к развитию гиперурекимии, а также возникновению симптомов подагры у предрасположенных пациентов.

Тиазидные диуретики вызывают уменьшение экскреции кальция, и, соответственно, умеренное повышение содержания кальция в крови при отсутствии диагностированных нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия (>12 мг/дл), не купирующаяся отменой гидрохлоротиазида, может быть признаком скрытого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

механизма развития гиперкальциемии, не связанного с применением гидрохлоротиазида. Патологические изменения паращитовидных желез были отмечены у некоторых пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией, получавших длительную терапию тиазидными диуретиками. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях возникновения реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот/острая миопия/ острая закрытоугольная глаукома

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергических реакциях на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе.

Применение у пациентов старше 65 лет

Терапию у пациентов старше 65 лет следует проводить с осторожностью, включая более частый мониторинг артериального давления, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи) с увеличением кумулятивной дозы воздействия гидрохлоротиазида. Риск развития немеланомного рака кожи увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно осматривать кожные покровы на предмет появления новых образований, а также своевременно сообщать о появлении подозрительных кожных образований. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациенту следует рекомендовать превентивные меры, например, ограничение воздействия солнечного света и адекватную защиту от солнца. Подозрительные кожные образования следует незамедлительно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптата. Следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе (см. раздел 4.8). На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи. В одно из исследований были включены 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8 629 случаев плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1430833 и 172 462 контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (≥50000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,23–1,35) и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) – для плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базальноклеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случаев рака губы, сопоставленных с 63 067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект с скорректированным ОР 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6), который возрастает до 3,9 (95 % ДИ: 3,0–4,9) для высоких доз (~25000 мг), и 7,7 (95 % ДИ: 5,7–10,5) для наивысшей совокупной дозы (~100 000 мг). К примеру, совокупная доза 100 000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг (см. раздел 4.8).

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

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Прочее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецептора ангиотензина II.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и/или гидрохлоротиазида

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ, АРА II или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, поскольку почечный клиренс препаратов лития замедляется под воздействием тиазидных диуретиков. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать содержания лития в сыворотке крови в случае одновременного применения.

Амлодипин

Симвастатин

Многократное одновременное 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 до 20 мг/сут у пациентов, принимающих амлодипин.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении амлодипина в дозе 5 мг/сут с дилтиаземом в дозе 180 мг/сут, у пожилых пациентов с АГ отмечалось увеличение системной экспозиции амлодипина в 1,6 раз. При применении амлодипина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно более 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), растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нет данных о количественном влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин. Следует контролировать адекватность клинического ответа у пациентов, получающих одновременную терапию амлодипином и индуктором изофермента CYP3A4. Поскольку применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный), может приводить к выраженному уменьшению его концентрации в плазме крови, следует соблюдать осторожность при применении амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4.

Дантролен (при внутривенном введении)

Фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом наблюдались у животных на фоне гиперкалиемии, возникшей после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. Ввиду риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, находящихся в группе риска по развитию злокачественной гипертермии.

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, гелем алюминия с магния гидроксидом 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 не влияет на фармакокинетику последнего.

Валсартан

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

Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек по сравнению с монотерапией.

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, в том числе препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (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 содержание калия в крови (например, с гепарином и др.), следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержания калия в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ослаблению гипотензивного действия препарата. Более того, у пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек, одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек. У пациентов, принимающих НПВП, рекомендовано контролировать функцию почек при инициировании одновременной терапии валсартаном или при коррекции его дозы.

Белки-переносчики

По данным *in vitro* исследования с тканью 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 экспозиции валсартана. Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, глибенкламидом.

Гидрохлоротиазид

При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных гидрохлоротиазидом.

Другие гипотензивные препараты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе, гуанетидина, метилдопы, β-адреноблокаторов, вазодилатирующих средств, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II, прямых ингибиторов ренина).

β-адреноблокаторы

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии.

Кураreподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие кураreподобных миорелаксантов (например, тубокурарина хлорид).

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

Риск развития гипокалиемии увеличивается при одновременном применении других диуретиков, глюкокортикостероидов, адренокортикотропного гормона, амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина, производных ацетилсалициловой кислоты (в дозе более 3 г), слабительных препаратов, а также антиаритмических препаратов. При одновременном применении данных препаратов с тиазидными диуретиками необходим тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови

Гипонатриемический эффект, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном одновременном применении препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон с вышеуказанными препаратами.

Гипогликемические средства

При применении гидрохлоротиазида отмечается изменение толерантности к глюкозе, в связи с чем у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Поскольку при применении гидрохлоротиазида с метформином возможно развитие лактоацидоза (вследствие нарушения функции почек на фоне терапии гидрохлоротиазидом), следует соблюдать осторожность при применении препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон у пациентов, получающих лечение метформином.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений ритма сердца у пациентов, получающих сердечные гликозиды.

НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента препарата при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Амантадин

При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазид) возможно увеличения побочных эффектов амантадина.

Противоопухолевые препараты

Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазид) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие.

Антихолинергические средства Н- и М-холиноблокаторы

Н- и М-холиноблокаторы (в т.ч. атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность гидрохлоротиазида, что по-видимому связано с замедлением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут уменьшать биодоступность гидрохлоротиазида.

Анионообменные смолы

Всасывание тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, уменьшается в присутствии колестирамина и колестипола. Однако, следующая коррекция времени приема данных препаратов может уменьшить риск указанного взаимодействия: гидрохлоротиазид следует принимать как минимум за 4 часа до или через 4–6 часов после приема анионообменных смол.

Витамин D

Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или солями кальция может способствовать увеличению содержания кальция в сыворотке крови.

Циклоспорин

При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появление симптомов, напоминающих подагру.

Соли кальция

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Диазоксид

Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Метилдопа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Этанол, барбитураты и наркотические средства

Одновременное применение с гидрохлоротиазидом может способствовать развитию ортостатической гипотензии.

Прессорные амины

Гидрохлоротиазид может уменьшать ответ на введение прессорных аминов (норадреналин). Клиническая значимость данного эффекта сомнительна и не может препятствовать одновременному применению препаратов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики совместно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотическими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазид) возможно увеличения риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Женщины с детородным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Резюме рисков

Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон при беременности.

Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода.

Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. При непреднамеренном приеме валсартана беременными описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

Данных о применении амлодипина у беременных недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод. В доклинических исследованиях при применении амлодипина у животных в дозах, в 8 раз превышающих максимальную рекомендованную дозу 10 мг, продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Внутриутробное воздействие тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, на плод ассоциируется с развитием желтухи или тромбоцитопении у плода или новорожденного, а также может ассоциироваться с другими нежелательными реакциями, отмеченными у взрослых. В случае если беременность диагностирована в период лечения препаратом Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, препарат следует отменить как можно раньше.

Клинические аспекты

Материнский и/или эмбриофеталъный риск, ассоциированный с заболеванием

Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развитие послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.

Риск со стороны плода/новорожденного

Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибели плода.

При непреднамеренном приеме препаратов АРА при беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.

Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.

Данные доклинических исследований

Амлодипин

Не отмечено явлений тератогенности или эмбриофетальной токсичности при применении амлодипина малеата внутрь при беременности у крыс и кроликов в дозах 10 мг амлодипина малеата/кг в сутки во время основных периодов органогенеза. Размер потомства, однако, значительно уменьшался (приблизительно на 50 %), а частота внутриутробной гибели потомства увеличивалась (приблизительно в 5 раз). При применении в указанных дозах амлодипин также увеличивал продолжительность гестации и родов у крыс.

Валсартан и амлодипин

В изучении эмбриофетального развития у крыс с применением амлодипина и валсартана внутрь в суточных дозах 5 + 80 мг/кг, 10 + 160 мг/кг и 20 + 320 мг/кг при высоких дозах отмечены эффекты как со стороны матери, так и плода (задержка развития и отклонения в развитии были отмечены на фоне значимой материнской токсичности). Доза, не сопровождающаяся побочными влиянием на эмбриофетальное развитие, составляет 10 мг + 160 мг амлодипина и валсартана в сутки соответственно. Данные дозы в 4,3 и 2,7 раз превышают системную экспозицию у человека при применении в максимальной рекомендованной суточной дозе (10 мг + 320 мг для пациента с массой тела 60 кг).

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг), и кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей в суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).

Гидрохлоротиазид

Не отмечено тератогенности и влияния гидрохлоротиазида на фертильность и оплодотворение. В исследовании у 3 видов животных, которые получали гидрохлоротиазид внутрь в дозах, как минимум в 10 раз превышавших максимальную рекомендованную дозу для человека (~1 мг/кг), не обнаружено тератогенного потенциала. У крыс не отмечено дозозависимой фетотоксичности при применении внутрь в дозах 0, 100, 300 и 1 000 мг/кг. Отставание набора массы тела у молочных крысят было обусловлено высокими дозами и диуретическим эффектом гидрохлоротиазида и соответствующим влиянием на продукцию молока.

Лактация

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. В доклинических исследованиях отмечено выделение валсартана с молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид также выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данных о влиянии амлодипина, валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у человека нет. В доклинических исследованиях не отмечено влияния амлодипина или валсартана на фертильность у крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, в том числе головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациентам, принимающим препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ниже представлен профиль безопасности по данным, полученных при одновременном применении амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида, а также на фоне монотерапии амлодипином, валсартаном и гидрохлоротиазидом.

Амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид

Безопасность комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в максимальной дозе 10 мг + 320 мг + 25 мг была изучена в исследовании с участием 2 271 пациентов, 582 из которых получали валсартан в комбинации с гидрохлоротиазидом и амлодипином.

При применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид не было выявлено новых нежелательных реакций (НР) по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

Не выявлено новых рисков, относительно ранее установленных при длительной терапии препаратом. Отмечена хорошая переносимость вне зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности.

При применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид изменения лабораторных показателей были минимальными, соответствовали механизму действия каждого компонента и не отличались от таковых на фоне монотерапии отдельными компонентами. Валсартан, входящий в состав двойной и тройной комбинированной терапии с гидрохлоротиазидом, уменьшает его гипокалиемический эффект.

НР, зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в таблице в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Препарат Амлодипин+ Валсартан+ Гидрохлоро-тиазид**	**Амлодипин**	**Валсартан**	**Гидрохло-ротиазид**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел 4.4)				частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой		очень редко	частота неизвестна	редко
	лейкопения		очень редко		очень редко
	агранулоцитоз				очень редко
	недостаточность костного мозга и гемолитическая анемия				очень редко
	апластическая анемия				частота неизвестна
	снижение гемоглобина и гематокрита			частота неизвестна	
	нейтропения			частота неизвестна	
Нарушения со стороны иммунной системы	аллергические реакции		очень редко		
	реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь			частота неизвестна	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	реакции гиперчувствительности респираторный дистресс-синдром, включая некардиогенный отек легких и пневмонит				очень редко
Нарушения метаболизма и питания	увеличение содержания калия в сыворотке крови			частота неизвестна	
	гипокалиемия	часто			очень часто (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида)
	повышение концентрации липидов в крови	нечасто			очень часто
	гипонатриемия	нечасто			часто
	гипомагниемия				часто
	гиперурикемия	нечасто			часто
	ухудшение аппетита				часто
	гиперкальциемия	нечасто			редко
	гипергликемия		очень редко		редко
	глюкозурия и ухудшение течения сахарного диабета				редко
	гипохлоремический алкалоз				очень редко
Психические нарушения	бессонница	нечасто	нечасто		
	лабильность настроения		нечасто		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	тревога		нечасто		
	расстройство сна	нечасто			редко
	депрессия				редко
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	часто	часто		редко
	головокружение	часто	часто		редко
	парестезия				редко
	сонливость	нечасто	часто		
	тремор		нечасто		
	гипестезия		нечасто		
	дисгевзия	нечасто	нечасто		
	парестезия	нечасто	нечасто		
	обморок	нечасто	нечасто		
	периферическая нейропатия	нечасто	очень редко		
	мышечный гипертонус		очень редко		
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	нечасто	нечасто		редко (особенно в первые несколько недель лечения)
	диплопия		нечасто		
	острая закрытоугольная глаукома				частота неизвестна
	хориоидальный выпот				частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	шум в ушах		нечасто		
	вертиго	нечасто		нечасто	
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения		часто		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий)		очень редко		редко
	инфаркт миокарда		очень редко		
Нарушения со стороны сосудов	ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств)	нечасто			часто
	васкулит		очень редко	частота неизвестна	
	«приливы» крови к лицу		часто		
	артериальная гипотензия	часто	нечасто		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка	нечасто	нечасто		
	ринит		нечасто		
	кашель	нечасто	очень редко	нечасто	
Желудочно-кишечные нарушения	боль в верхней части живота, боль в животе	нечасто	часто	нечасто	
	тошнота	нечасто	часто		часто (умеренно выраженная)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	рвота	нечасто	нечасто		часто
	диспепсия	часто	нечасто		
	сухость слизистой оболочки полости рта	нечасто	нечасто		
	запор		нечасто		редко
	диарея	нечасто	нечасто		редко
	панкреатит		очень редко		очень редко
	гастрит		очень редко		
	гиперплазия десен		очень редко		
	дискомфорт в животе	нечасто			редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит		очень редко		
	желтуха		очень редко		
	повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови			частота неизвестна	
	внутрипеченоч-ный холестаз или желтуха				редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция		нечасто		
	повышенное потоотделение	нечасто	нечасто		
	кожный зуд	нечасто	нечасто	частота неизвестна	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	кожная сыпь		нечасто	частота неизвестна	
	пурпура		нечасто		
	изменение цвета кожи		нечасто		
	фоточувствительность		нечасто		
	реакция фотосенсибилизации				редко
	ангионевротический отек		редко	частота неизвестна	
	крапивница и другиевиды кожной сыпи		редко		часто
	многоформная эритема		редко		
	синдром Стивенса-Джонсона		редко		
	буллезный дерматит			частота неизвестна	
	некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз				очень редко
	волчаночноподобные реакции				очень редко
	обострение кожных проявлений системной красной волчанки				очень редко
	мультиформная эритема				частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	спазм мышц	нечасто	нечасто		частота неизвестна
	миалгия	нечасто	нечасто	частота неизвестна	
	боль в спине	нечасто	нечасто		
	артралгия		нечасто		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушения мочеиспускания		нечасто		
	никтурия		нечасто		
	поллакиурия	часто	нечасто		
	острая почечная недостаточность	нечасто			частота неизвестна
	нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность			частота неизвестна	частота неизвестна
	увеличение концентрации креатинина в плазме крови	нечасто		частота неизвестна	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	эректильная дисфункция	нечасто	нечасто		часто
	гинекомастия		нечасто		
	периферические отеки	часто	часто		
	повышенная утомляемость	часто	часто	нечасто	
	астения	нечасто	нечасто		частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	дискомфорт	нечасто	нечасто		
	ухудшение самочувствия		нечасто		
	боль неуточненной локализации		нечасто		
	боль в грудной клетке	нечасто	нечасто		
	гипертермия				частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	увеличение или уменьшение массы тела	нечасто	нечасто		
	увеличение активности «печеночных» трансаминаз		очень редко		

Описание отдельных нежелательных реакций

В клинических исследованиях при применении валсартана у пациентов с АГ были отмечены следующие нежелательные явления (независимо от их причинной связи с изучаемым препаратом): бессонница, снижение либидо, фарингит, ринит, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере Здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке валсартаном можно ожидать развитие выраженного снижения АД и головокружения.

Передозировка гидрохлоротиазидом связана с истощением электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия) и гиповолемией, вызванной чрезмерным диурезом. Наиболее распространенными признаками и симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечным спазмам и/или усилить аритмию, связанную с одновременным использованием сердечных гликозидов или определенных антиаритмических лекарственных средств.

Лечение

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии при передозировке амлодипином необходимы активные меры по поддержанию сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положение с приподнятым ножным концом и тщательный контроль ОЦК и диуреза.

При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. В случае, если препарат был принят недавно, следует рассмотреть возможность индуцирования рвоты или промывая желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев непосредственно после или в течение 2 часов после приема амлодипина значительно уменьшало его абсорбцию. Внутривенное введение глюконата кальция может быть эффективным для купирования эффектов блокады кальциевых каналов.

Степень выведения гидрохлоротиазида при гемодиализе не установлена.

Валсартан и амлодипин с помощью гемодиализа не удаляются, тогда как для выведения гидрохлоротиазида гемодиализ может быть эффективным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Код АТХ: C09DX01.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон является комбинацией трех гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля АД у пациентов с эссенциальной АГ: амлодипин (производное дигидропиридина) – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), валсартан – АРА II и гидрохлоротиазид – тиазидный диуретик. Комбинация этих компонентов приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 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 общего периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается с 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 активности 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, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

Так же, как и при применении других БМКК, на фоне приема амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) наблюдалось изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: небольшое увеличение сердечного индекса без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ, на конечное диастолическое давление и объем. Гемодинамические исследования у интактных животных и здоровых добровольцев показали, что снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0805)

терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с β-адреноблокаторами у человека.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла и не влияет на атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. При применении амлодипина в комбинации с β-адреноблокаторами у пациентов с АГ или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями параметров ЭКГ.

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

Валсартан

Валсартан - активный и специфичный АРА II, для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые отвечают за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного 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 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 ингибирования 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0809)

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

Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–IV функционального класса по классификации NYHA) приводит к значительному снижению числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (что особенно выражено 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.

Гидрохлоротиазид

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). Подавление ко-транспортной системы Na^+ и Cl^-, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^- в данной системе. В результате этого выведение ионов Na^+ и Cl^- увеличивается примерно в равной степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы крови, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Амлодипин

Абсорбция

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

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

приблизительно 97,5 % циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Амлодипин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Биотрансформация

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

Элиминация

Выведение 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 % выводится в неизмененном виде, 60 % – в виде метаболитов.

Валсартан

Абсорбция

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

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30 % общего клиренса). $T_{1/2}$ составляет 6 часов.

Гидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбция гидрохлоротиазида после приема внутрь быстрая (время достижения C_{max} около 2 ч). В среднем повышение AUC носит линейный характер и пропорционально дозе в терапевтическом диапазоне. При одновременном приеме пищи сообщалось как о повышении, так и о снижении системной биодоступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом препарата натощак. Величина этого влияния небольшая и клинически малозначима. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида после приема внутрь составляет 70 %.

Распределение

Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция с $T_{1/2}$ 6–15 ч. При многократном применении кинетика гидрохлоротиазида не изменяется и при применении 1 раз в день кумуляция минимальна. Кажущийся объем распределения – 4–8 л/кг. 40–70 % циркулирующего в плазме крови гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрациях примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид выводится преимущественно в неизмененном виде.

Элиминация

Период полувыведения конечной фазы составляет 6–15 часов. При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не меняется, при применении однократно в сутки кумуляция минимальна. Более 95 % всосавшейся дозы гидрохлоротиазида выводится в неизмененном виде почками.

Амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид

После приема внутрь комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид у здоровых добровольцев C_{max} амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида достигаются через 6–8, 3 и 2 часа, соответственно. Скорость и степень абсорбции 3 действующих веществ из препарата эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида характеризуются линейностью.

Почечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

У пациентов с нарушением функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не меняются.

Не выявлено корреляции между функцией почек (определяемой по величине 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.

При нарушении функции почек средняя максимальная концентрация в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость выведения снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести период полувыведения увеличивается практически вдвое. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек значительно снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин).

Препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), анурией.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40–60 %. В среднем у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени биодоступности (по AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида, коррекции его дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Препарат Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарным циррозом и холестазом; препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени.

Лица пожилого возраста

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 была несколько более выраженной, чем у пациентов молодого возраста что, однако, не является клинически значимым.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Имеются ограниченные данные о снижении системного клиренса гидрохлоротиазида у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с АГ) по сравнению с молодыми пациентами.

Дети

Фармакокинетические особенности применения препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон у детей до 18 лет не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон CL-F

Магния стеарат

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Пленочная оболочка таблетки – готовое пленочное покрытие белое:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Титана диоксид

Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон CL-F

Магния стеарат

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Пленочная оболочка таблетки – готовое пленочное покрытие желтое:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель хинолиновый желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/полиэтиленовой/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПЭ/ ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

На банку наклеивают этикетку из бумаги или самоклеящуюся этикетку.

По 1, 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Адрес: 141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20158
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Адрес: 141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.