ЛП-№(003398)-(РГ-RU) от 10.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валз Комби, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валз Комби, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валз Комби, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + валсартан

Валз Комби, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 80 мг валсартана.

Валз Комби, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 160 мг валсартана.

Валз Комби, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 160 мг валсартана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валз Комби, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «I» на одной стороне и «LD» на другой стороне.

Валз Комби, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «2» на одной стороне и «LD» на другой стороне.

Валз Комби, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с гравировкой «3» на одной стороне и «LD» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия (для пациентов, которым показана комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан в дозе 5 мг + 80 мг, 5 мг +160 мг или 10 мг + 160 мг.

Начинать прием препарата рекомендовано с дозы 5 мг + 80 мг один раз в сутки. Увеличивать дозу можно через 1—2 недели после начала терапии. Пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля АД, суточная доза препарата может быть постепенно увеличена под наблюдением врача: рекомендуемая максимальная суточная доза (по амлодипину) 10 мг + 160 мг; максимальная суточная доза препарата: 10 мг + 320 мг (2 таблетки препарата Валз Комби в дозировке 5 мг + 160 мг 1 раз в сутки).

Особые группы пациентов

Для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) и для пациентов с нарушениями функции печени или заболеваниями печени без явлений холестаза

Возможно уменьшение начальной дозы препарата до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. 1 таблетка, содержащая комбинацию амлодипин + валсартан в дозе 5 мг + 80 мг или 5 мг + 160 мг.

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин) коррекции начальной дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валз Комби у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии АРА II;
- тяжелая (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степень нарушений функции печени, билиарный цирроз, холестаз;
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), гемодиализ;
- беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм. рт. ст.), коллапс;
- шоковое состояние, в том числе кардиогенный шок;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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 умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- дети и подростки до 18 лет (безопасность применения не установлена).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- гиперкалиемия, дефицит в организме натрия и/или уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК);
- одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, 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;

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 АР А II, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Валз Комби

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 ножным концом, при необходимости провести в/в инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Валз Комби может быть продолжено.

Гиперкалиемия

При одновременном применении препарата с биологически активными добавками, содержащими калий, калий сберегающими 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 Валз Комби 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 м2).

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 Валз Комби 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Другие гипотензивные и антиангинальные препараты

Амлодипин может безопасно применяться для лечения артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно применять в сочетании с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами.

Этанол, барбитураты, нейролептики, антидепрессанты, наркотические анальгетики, средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина и увеличение риска ортостатической гипотензии.

Другие препараты, способные снижать артериальное давление

Можно ожидать, что некоторые препараты (например, баклофен и амифостин), благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать антигипертензивное действие амлодипина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Необходим контроль АД и функции почек, а также коррекция дозы амлодипина в случае необходимости.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид

Снижение антигипертензивного действия амлодипина (из-за задержки жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Препараты кальция

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

Дантролен (при в/в введении)

В экспериментах на животных после введения верапамила и дантролена (внутривенно) наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения БМКК (в т.ч. амлодипина) и дантролена у пациентов со злокачественной гипертермией.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику амлодипина

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пожилых пациентов (от 69 до 87 лет) с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57%. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениями экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22%). Клиническое значение этих эффектов неясно.

Ритонавир (мощный ингибитор изофермента CYP3A4) увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе амлодипина.

Не исключено, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут в большей степени увеличивать концентрацию амлодипина в плазме крови, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4 (особенно у пожилых пациентов).

Кларитромицин

Кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4

Данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует с осторожностью применять амлодипин одновременно с индукторами изофермента

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

CYP3A4 (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного) тщательно контролировать АД при их одновременном применении (возможно ослабление антигипертензивного действия амлодипина).

Грейпфрутовый сок

Одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента цитохрома Р450 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление его антигипертензивного действия.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды

При однократном совместном приеме не оказывают существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Силденафил

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияние на параметры фармакокинетики амлодипина.

Циметидин

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

Влияние амлодипина на фармакокинетику других лекарственных средств

Симвастатин

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77%. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Аторвастатин

Повторное совместное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями фармакокинетических показателей AUC (увеличение в среднем на 18%) Cmax и TCmax аторвастатина.

Циклоспорин

Исследование одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводилось. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином существует риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того, чтобы избежать токсичности этого препарата при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы mTOR (mammalion Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих)

Ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) являются субстратами CYP3A4. Поскольку амлодипин является слабым ингибитором CYP3A4, при совместном применении может увеличиваться экспозиция ингибиторов mTOR.

Этанол

Амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Препараты лития

При совместном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Дигоксин

Амлодипин не оказывает влияние на концентрацию дигоксина в сыворотке крови и его почечный клиренс у здоровых добровольцев. В исследованиях *in vitro* амлодипин не влиял на связывание дигоксина с белками плазмы крови.

Варфарин

Амлодипин не оказывает существенное влияние на действие варфарина (протромбиновое время). В исследованиях *in vitro* амлодипин не влиял на связывание варфарина с белками плазмы крови.

Фенитоин

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влиял на связывание с белками плазмы крови фенитоина.

Прочие взаимодействия

Амлодипин может безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

В отличие от других БМКК, не было обнаружено клинически значимого взаимодействия амлодипина при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе с индометацином. В исследованиях *in vitro* амлодипин не влиял на связывание индометацина с белками плазмы крови.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдалось, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарона и хинидина).

Валсартан

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствуют клинически значимые взаимодействия со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, глибенкламидом.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение АРА II, включая валсартан, с другими средствами, оказывающими влияние на РААС (такими как ингибиторы АПФ и алискирен), связано с повышенной частотой развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется проводить контроль артериального давления, функции почек и содержания электролитов у пациентов, принимающих валсартан и другие лекарственные средства, оказывающие влияние на РААС.

Одновременное применение АРА 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.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

У детей и подростков артериальная гипертензия часто связана с нарушением функции почек. Рекомендовано с осторожностью применять валсартан одновременно с другими препаратами, влияющими на РААС, у пациентов данной категории, т.к. это может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Следует проводить регулярный контроль функции почек и содержания калия в сыворотке крови у пациентов данной группы.

Лекарственные средства, которые могут привести к увеличению содержания калия в плазме крови

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (в т.ч. спиронолактона, эплеренона, триамтерена, амилорида), препаратов калия калийсодержащих заменителей пищевой соли и других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая гепарин), может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови, и у пациентов с сердечной недостаточностью к увеличению концентрации креатинина сыворотки крови. Если такое комбинированное лечение признано необходимым, следует соблюдать осторожность.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах (≥ 3 г в сутки), возможно уменьшение антигипертензивного действия валсартана. При применении АРА II одновременно с НПВП возможно ухудшение функции почек и увеличение содержания калия в плазме крови. При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП до начала лечения необходимо провести оценку функции почек и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

Белки-переносчики (транспортные белки)

По результатам исследования *in vitro* на культурах печени валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (Cmax и AUC).

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и усиление, в связи с этим, токсических проявлений, поэтому рекомендуется проводить контроль содержания лития в сыворотке крови. Риск токсических проявлений, связанных с применением лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом валсартан и диуретиками.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Резюме рисков

Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Валз Комби 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 триместрах 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. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В случае если беременность диагностирована в период лечения препаратом Валз Комби, препарат следует отменить как можно раньше.

Клинические аспекты

Материнский и/или эмбриофетальный 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 триместрах, может приводить к ухудшению функции почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации 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 побочным влиянием на эмбриофетальное развитие, составляет 10+160 мг амлодипина и валсартана в сутки соответственно. Данные дозы в 4,3 и 2,7 раз превышают системную экспозицию у человека при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

применении в максимальной рекомендованной суточной дозе (10+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 человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).

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. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данных о влиянии амлодипина и валсартана на фертильность у человека нет.

В доклинических исследованиях не отмечено влияния амлодипина или валсартана на фертильность у крыс.

Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Валз Комби 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.

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

Отсутствуют данные о влиянии препарата Валз Комби на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Безопасность применения комбинации амлодипин + валсартан оценена более чем у 2613 пациентов.

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, побочные реакции распределены в порядке уменьшения их значимости.

Амлодипин + валсартан

Инфекции и инвазии: часто - назофарингит, грипп.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания: часто - гипокалиемия; нечасто - анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипонатриемия.

Психические нарушения: редко - тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - нарушения координации, головокружение, сонливость, постуральное головокружение, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - ухудшение зрения; редко - нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто - вертиго; редко - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - тахикардия, ощущение сердцебиения; редко - синкопальное состояние.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто - ортостатическая гипотензия; редко - выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - кашель, боль в глотке и гортани.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто - диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - эритема, кожная сыпь; редко - экзантема, гипергидроз, кожный зуд.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто - припухлость суставов, боль в спине, артралгия; редко - мышечные спазмы, ощущение тяжести во всем теле.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - поллакиурия, полиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко - эректильная дисфункция.

Общие расстройства: часто - пастозность, отек лица, астения, периферические отеки, повышенная утомляемость, «приливы» крови к лицу, астения, чувство жара.

В сравнительных и плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота периферических отеков была ниже у пациентов, получавших комбинацию амлодипина с валсартаном (5,8%), чем у пациентов, получавших монотерапию амлодипином (9%).

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации азота мочевины в крови (более 3,1 ммоль/л) наблюдалось незначительно чаще в группах, получавших амлодипин + валсартан (5,5%) и валсартан в виде монотерапии (5,5%), по сравнению с группой, получавшей плацебо (4,5%).

Нежелательные реакции (НР), характерные для каждого из компонентов, могут иметь место при применении препарата Валз Комби, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях.

Амлодипин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко - гипергликемия.

Психические нарушения: нечасто – депрессия, бессонница/нарушения сна, лабильность настроения; редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, сонливость; нечасто – нарушение вкуса, парестезия, обморок, тремор, гипестезии; очень редко – мышечный гипертонус, периферическая нейропатия, нейропатия; частота неизвестна – экстрапирамидные симптомы.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - ухудшение зрения, нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения; очень редко – аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы» крови к коже лица; нечасто – выраженное снижение АД; очень редко - васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка, ринит; очень редко – кашель.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Желудочно-кишечные нарушения: часто – чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота, тошнота; нечасто – изменение стула, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, рвота; очень редко – гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение активности «печеночных» ферментов, включая повышение концентрации билирубина в сыворотке крови (обычно связанное с холестазом), гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция, экзантема, гипергидроз, пурпура, изменение цвета кожи, фотосенсибилизация, кожный зуд, кожная сыпь; очень редко – ангионевротический отек (отек Квинке), крапивница, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – отек лодыжек; нечасто – артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушения мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства: часто – повышенная утомляемость, отеки; нечасто – астения, дискомфорт, недомогание, некардиогенная боль в сердце, боль различной локализации.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - увеличение или снижение массы тела.

Валсартан

Ниже приведены НР, выявленные у пациентов с артериальной гипертензией в ходе клинических исследований, а также в клинической практике и лабораторных исследованиях. Для НР, выявленных в клинической практике и лабораторных исследованиях, установить частоту встречаемости невозможно, поэтому для этих НР указано: «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – снижение гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – абдоминальный дискомфорта, боль в верхней части живота.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – ангионевротический отек, буллезный дерматит, кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: частота неизвестна – миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность.

Общие расстройства: нечасто – повышенная утомляемость, астения.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – повышение содержания калия в плазме крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о случаях передозировки препаратом в настоящее время отсутствуют.

При передозировке валсартаном основным симптомом, предположительно, является выраженная артериальная гипотензия, сопровождающаяся головокружением. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В случае, если препарат был принят недавно, следует вызвать рвоту или 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C09DB01

Механизм действия

Препарат Валз Комби 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 Валз Комби, 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Амлодипин

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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Валсартан

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается через 6–12 ч. Величина абсолютной биодоступности составляет в среднем 64–80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Валсартан

После приема внутрь Cmax валсартана в плазме крови достигается через 2–4 часа. Средняя абсолютная биодоступность — 23%.

При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)) на 40% и максимальной концентрации (Cmax)в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 ч 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.

Амлодипин + Валсартан

После приема внутрь препарата Валз Комби Cmax валсартана и амлодипина достигаются через 3 и 6–8 ч, соответственно.

Распределение

Амлодипин

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.

Валсартан

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

Амлодипин + Валсартан

Скорость и степень всасывания из препарата Валз Комби эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Биотрансформация

Амлодипин

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

Валсартан

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Элиминация

Амлодипин

Выведение амлодипина из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно от 30 до 50 ч. 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

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

Линейность

Фармакокинетика комбинированного препарата амлодипин + валсартан характеризуется линейностью.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением 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 нарушениями функции почек легкой и средней степени.

Печеночная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

Время достижения Cmax 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети

Фармакокинетические особенности применения комбинированного препарата амлодипин+валсартан у детей до 18 лет не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Валз Комби, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Повидон (К30)

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Тальк

Магния стеарат

Оболочка Опадрай желтый 03В220017:

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 400

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Валз Комби, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Повидон (К30)

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Тальк

Магния стеарат

Оболочка Опадрай желтый 03В220017:

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 400

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Валз Комби, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Повидон (К30)

Кроскармеллоза натрия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Тальк

Магния стеарат

Оболочка Опадрай белый 03B28796:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол 400

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Ал. По 4 блистера по 7 таблеток; по 2 или 7 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Актавис Групп ПТС ехф.,

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.10.2023 № 19904
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003398)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 11.10.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Валз-Комби доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/