

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Валодіп (Valodip®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 80 мг валсартану або 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану, або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату та 160 мг валсартану;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421) магнію стеарат, натрію кроскармелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат.

плівкова оболонка: полівініловий спирт (частково гідролізований), титану діоксид (Е 171), макрогол 3000, тальк, оксид заліза жовтий (Е 172).

Лікарська форма . Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Валодіп, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг/80 мг круглі, двовипуклі таблетки скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою коричнювато-жовтого кольору, можливі темні вкраплення;

Валодіп, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг/160 мг овальні, двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою коричнювато-жовтого кольору, можливі темні вкраплення;

Валодіп, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 10 мг/160 мг овальні, двовипуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою коричнювато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валодіп містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів має адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Амлодипін

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

Після введення терапевтичних доз пацієнтам з есенціальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положеннях лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною швидкості серцевих скорочень або рівнів катехоламінів у плазмі при тривалому застосуванні.

Ефект корелює з концентраціями в плазмі у молодих і літніх пацієнтів.

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

Вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, в цілому показало невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на dp/dt та на лівошлуночковий і діастолічний тиск або об'єм. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не виявляв негативного інотропного ефекту при застосуванні терапевтичних доз в інтактних тварин та людей, навіть при сумісному введенні з бета-блокаторами.

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

Спостерігалися позитивні клінічні ефекти амлодипіну у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангиографічно.

Валсартан

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

Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ($P < 0,05$) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ($P < 0,05$). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

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

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

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

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

Валсартан/амлодипін

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

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

Застосування амлодипіну/валсартану, вивчали у двох плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів з неускладненою есенціальною гіпертензією легкого або помірного ступеня тяжкості (середній діастолічний тиск в сидячому положенні ≥ 95 та < 110 мм рт. ст.).

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

У мультицентровому, рандомізованому, подвійно-сліпому, активно контрольованому дослідженні в паралельних групах встановлено нормалізацію артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у 75 % пацієнтів, які застосовували 10 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, у 62 % пацієнтів, які застосовували 5 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, порівняно з 53 % пацієнтів, які застосовували 160 мг валсартану. Додавання 10 мг та 5 мг амлодипіну обумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 6/4,8 мм рт. ст. і 3,9/2,9 мм рт. ст. відповідно порівняно з пацієнтами, які застосовували тільки 160 мг валсартану.

У мультицентровому, рандомізованому, подвійно-сліпому, активно контрольованому дослідженні в паралельних групах встановлено нормалізацію артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у 78 % пацієнтів, які застосовували 10 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, порівняно з 67 % пацієнтів, які продовжували застосовувати тільки 10 мг амлодипіну. Додавання 160 мг валсартану зумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 2,9/2,1 мм рт. ст. порівняно з пацієнтами, які застосовували тільки 10 мг амлодипіну.

Застосування амлодипіну/валсартану вивчалось в активно контрольованому дослідженні у 130 пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, з діастолічним тиском ≥ 110 мм рт. ст. і < 120 мм рт. ст. У цьому дослідженні (початковий артеріальний тиск 171/113 мм рт. ст.) застосування амлодипіну/валсартану у дозі від 5 мг/160 мг до 10 мг/160 мг знижувало сталий артеріальний тиск на 36/29 мм рт.ст. порівняно з 32/28 мм рт.ст. при застосуванні лізіноприлу/гідрохлоротіазиду у дозі від 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

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

У пацієнтів, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється амлодипіном, але мають місце неприйнятні набряки, комбінована терапія може забезпечити аналогічний контроль артеріального тиску, зменшивши набряки.

Фармакокінетика.

Лінійність.

Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.

Амлодипін

Всмоктування. Після внутрішнього застосування терапевтичних доз амлодипіну максимальна концентрація (C_{max}) в плазмі крові досягається протягом 6-12 годин. Розрахована абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %. Їжа істотно впливає на біодоступність амлодипіну.

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

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

Виведення. Виведення амлодипіну з плазми двофазне, з періодом напіввиведення приблизно 30-50 годин. Рівноважні рівні в плазмі досягаються після постійного введення протягом 7-8 днів. 10 % незміненого амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Валсартан.

Всмоктування. Після прийому препарату внутрішньо C_{max} валсартану в плазмі досягається протягом 2-4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер (час напіввиведення $T_{1/2}$ менше 1 години і $T_{1/2}$ приблизно 9 годин). Їжа знижує експозицію валсартану за показником AUC (концентрація в плазмі – час) приблизно на 40 %, а C_{max} – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану в плазмі була однаковою у групі, яка приймала препарат натщесерце, і групі пацієнтів, яка приймала препарат після їди. Зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Рівноважний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, що вказує на те, що валсартан розподіляється в тканинах не інтенсивно. Валсартан міцно зв'язується з білками плазми (94-97 %), головним чином із сироватковим альбуміном.

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

Виведення. Валсартан виводиться, головним чином, в незміненому стані з калом (приблизно 83 % від дози) і сечею (близько 13 % від дози). Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану в плазмі становить приблизно 2 л/год, а його ренальний кліренс – приблизно 0,62 л/год (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Валсартан/амлодипін.

Після перорального застосування комбінації амлодипін/валсартан C_{max} в плазмі валсартану і амлодипіну досягається за 3 і 6-8 годин відповідно. Швидкість і ступінь всмоктування комбінації амлодипін/валсартан еквівалентні біодоступності валсартану та амлодипіну.

Фармакокінетика у різних групах пацієнтів.

Діти

Дані про фармакокінетику препарату у дітей відсутні.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

Порушення функції нирок.

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

Порушення функції печінки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаза, тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мг/хв/1,73 м²); вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Також препарат протипоказаний пацієнтам, які перебувають на діалізі.

У зв'язку з наявністю у складі препарату амлодипіну протипоказано пацієнтам із: обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад стенозом аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільною серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій препарату з іншими лікарськими засобами не проводились.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інші гіпотензивні препарати

Часто застосовувані гіпотензивні препарати (наприклад, альфа-блокатори, діуретики) та інші лікарські засоби, які можуть викликати появу гіпотензивних небажаних явищ (наприклад, трициклічні антидепресанти, альфа-блокатори, що застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози), можуть посилювати гіпотензивну дію комбінації.

Амлодипін

При монотерапії амлодипіном не встановлені клінічно значущі лікарські взаємодії з такими препаратами: тіазидні діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, нітрати тривалої дії, сублінгвальний нітрогліцерин, дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафіл, маалокс (алюмінію гідроксиду гель, магнію гідроксид, симетикон), циметидин, не стероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, пероральні гіпоглікемічні засоби.

Інгібітори СYP3A4

Дослідження за участю пацієнтів літнього віку показало, що дилтіазем пригнічує метаболізм амлодипіну, ймовірно за допомогою СYP3A4 (концентрації в плазмі крові зростали приблизно на 50 %, а ефект амлодипіну посилювався). Не можна виключити ймовірність того, що більш потужні інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати плазмові концентрації амлодипіну більшою мірою, ніж дилтіазем.

Індуктори СYP3A4

Супутнє застосування протисудомних препаратів (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцину, звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*) може призвести до зниження концентрації амлодипіну в плазмі крові. Рекомендується клінічний моніторинг; також може виникнути необхідність у корекції доз амлодипіну в період його застосування з індуктором і після його відміни.

Валсартан

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

Одночасне застосування з калієвими добавками, калійзберігаючими діуретиками, сольовими замінниками, що містять калій, або іншими препаратами, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин та ін.), вимагає обережності. Слід передбачати частий контроль рівня вмісту калію.

Літій

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ відзначалося оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і його токсичності. Хоча досвід супутнього застосування валсартану і літію відсутній, застосовувати цю комбінацію не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації необхідно, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові.

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

При супутньому застосуванні антагоністів ангіотензину II і НПЗП можливе послаблення гіпотензивної дії. Також супутнє застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗП підвищує ризик погіршення ниркових функцій та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендується контролювати стан функції нирок, а також забезпечувати належний рівень рідини в організмі пацієнта.

Особливості застосування.

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

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію і/або об'єму циркулюючої крові.

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією спостерігалася надмірна гіпотензія. У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиновою системою (зі зниженим вмістом натрію і/або об'ємом циркулюючої крові, які одержують високі дози діуретиків), які приймають блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендована корекція цього стану перед застосуванням Валодіпу або ретельне медичне спостереження на початку терапії.

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

Гіперкаліємія.

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

Відміна бета-блокаторів

Амлодипін не є бета-блокатором і тому не захищає від небезпеки раптової відміни бета-блокаторів, тому дозу бета-блокатора необхідно знижувати поступово.

Стеноз ниркової артерії.

Відсутні дані про застосування Валодіпу пацієнтам з однібічним або двобічним стенозом ниркової артерії.

Трансплантація нирки.

Досвід безпечного застосування Валодіпу у пацієнтам з недавно перенесеною трансплантацією нирки відсутній.

Порушення функції печінки.

Валсартан виводиться, головним чином, в незміненому стані з жовчю, тоді як амлодипін інтенсивно метаболізується в печінці. Особлива обережність необхідна при застосуванні Валодіпу пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості або обструктивними захворюваннями жовчного міхура.

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

Порушення функції нирок.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (ШКФ >30 мл /хв/1,73 м²) корекція дози не потрібна. При помірних порушеннях ниркових функцій рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.

Дані щодо застосування препарату пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) відсутні, тому рекомендується бути обережними.

Ангіоневротичний набряк.

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що можуть призвести до обструкції дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика мали місце у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Застосування препарату слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке. Повторне застосування не рекомендоване.

Первинний гіперальдостеронізм.

Пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не слід приймати антагоніст ангіотензину II валсартан, оскільки їх ренін-ангіотензинова система порушена у зв'язку з основним захворюванням.

Серцева недостатність/перенесений інфаркт міокарда

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів зі схильністю до порушення функцій нирок. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких функції нирок можуть залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністів рецепторів ангіотензину викликало розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гостру ниркову недостатність та/або смерть. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE-2) при застосуванні амлодипіну пацієнтам із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) може посилитися частота випадків розвитку набряку легень порівняно із плацебо. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони підвищують ризик серцево-судинних подій та летальних випадків.

Пацієнти з гострим інфарктом міокарду

Може посилитися стенокардія та розвинути гострий інфаркт міокарда після початку застосування або збільшення дози амлодипіну, особливо у пацієнтів зі стенозом аорти тяжкого ступеня.

Стеноз аорти і мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при лікуванні іншими вазодилататорами, особливо обережними слід бути з пацієнтами, у яких констатований стеноз аорти або стеноз мітрального клапана, а також при обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії.

З обережністю слід застосовувати препарат при нестабільній стенокардії.

Застосування препарату не вивчалось у пацієнтів з іншими захворюваннями, крім артеріальної гіпертензії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності не були переконливими; проте невелике зростання ризику виключати не можна. Хоча дані контрольованих епідеміологічних досліджень антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) відсутні, подібний ризик може виникати при застосуванні препаратів цього класу. За винятком випадків, коли продовження терапії АРА II вважається необхідним, пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні гіпотензивні препарати зі встановленим профілем безпеки застосування в період вагітності. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

АРА II в другому і третьому триместрі, як відомо, чинять токсичну дію на плід людини (зниження ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

При застосуванні АРА II, починаючи з другого триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та кісток черепа плода.

Немовлята, матері яких приймали АРА II, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії.

Період годування груддю

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

Фертильність

Клінічні дослідження впливу на фертильність не проводилися.

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

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводилися. Однак пацієнти, у яких виникає запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Пацієнтам, у яких артеріальний тиск не регулюється належним чином монопрепаратами амлодипіну або валсартану, можна застосовувати комбіновану терапію препаратом Валодіп. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Таблетки Валодіп можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю води.

Пацієнтам, які приймають валсартан і амлодипін окремо, можна призначити Валодіп, який містить ті ж самі дози компонентів.

Перед застосуванням комбінації рекомендується індивідуально підібрати дози окремих компонентів (тобто амлодипіну і валсартану). У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість безпосередньої заміни монотерапії на комбінацію фіксованими дозами.

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

Дозування в особливих групах пацієнтів

Порушення функції нирок

Препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

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

Порушення функції печінки

Препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

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

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Для літніх пацієнтів рекомендовані звичайні схеми дозування.

Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату.

Діти

Не рекомендується застосовувати для лікування дітей (віком до 18 років).

Передозування.

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

Якщо препарат був застосований нещодавно, слід викликати блювання або промити шлунок.

Всмоктування амлодипіну значно знижується при застосуванні активованого вугілля відразу ж або впродовж двох годин після прийому амлодипіну.

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

Виведення валсартану і амлодипіну за допомогою гемодіалізу мало ймовірно.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифіковано за органами, системами та частотою виникнення, найпоширеніші вказано першими. При оцінюванні частоти виникнення побічних реакцій використано такі критерії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($> 1/100, \leq 1/10$); нечасто ($> 1/1000, \leq 1/100$); рідко ($> 1/10000, \leq 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

В кожній групі за частотою побічні реакції наведено в порядку зменшення їх серйозності.

<i>Інфекції</i> Часто	Назофарингіт, грип
<i>З боку імунної системи</i> Рідко	Гіперчутливість
<i>З боку органів зору</i> Рідко	Порушення зору
<i>З боку психіки</i> Рідко	Збудження
<i>З боку нервової системи</i> Нечасто	Головний біль Запаморочення, сонливість, постуральне запаморочення, парестезія

<i>З боку органів слуху і лабіринту</i> Нечасто Рідко <i>З боку серця</i> Нечасто Рідко	Вертиго Шум у вухах Тахікардія, відчуття серцебиття Непритомність
<i>З боку судин</i> Нечасто Рідко	Ортостатична гіпотензія Артеріальна гіпотензія
<i>З боку дихальної системи</i> Нечасто	Кашель, біль у горлі і гортані
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i> Нечасто	Абдомінальний біль, запор, діарея, нудота, сухість у роті
<i>З боку шкіри і підшкірних тканин</i> Нечасто Рідко	Висипання, еритема Підвищена пітливість, кропив'янка, екзантема, свербіж
<i>З боку кістково-м'язової та сполучної тканини</i> Нечасто Рідко	Припухлість суглобів, біль у спині, артралгія М'язові судоми, відчуття важкості
<i>З боку нирок і сечовидільної системи</i> Рідко	Полакіурія, поліурія
<i>З боку репродуктивної системи</i> Рідко	Порушення еректильної функції
<i>Загальні порушення</i> Рідко	Набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, припливи, астенія, гіперемія

Периферичний набряк, відомий побічний ефект амлодипіну, у пацієнтів, які застосовували комбінацію амлодипін/валсартан, в цілому відзначався з меншою частотою, ніж на тлі застосування амлодипіну окремо. У ході проведення подвійних сліпих, контрольованих клінічних досліджень комбінації амлодипіну /валсартану середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %.

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

Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодипіну

Часто

Блювання

Нечасто

Алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невротія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння, депресія, сплутаність свідомості, тремор, дисгевзія, гіпестезія, гіпертонус, зміна забарвлення шкіри, ексфолювативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, фоточутливість, ніктурія, збільшення або зменшення маси тіла.

Рідко Аритмія, інфаркт міокарда, брадикардія. Іноді у пацієнтів, особливо з тяжкою обструктивною атеросклеротичною хворобою серця, підвищувалася частота, тривалість або тяжкість стенокардії або гострого інфаркту міокарда на початку застосування блокаторів кальцієвих каналів або при підвищенні їх дози. Також зареєстровані випадки аритмії (у тому числі шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь). Зазначені побічні явища не можна відрізнити від симптомів основної хвороби.

Дуже рідко Холестатична жовтяниця, підвищення рівнів АСТ і АЛТ, пурпура, висипання і свербіж. Відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому.

Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану

Нижчеперелічені побічні явища відзначали в клінічних випробуваннях при монотерапії валсартаном, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з препаратом.

Частота невідома Зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Валодіп, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг/80 мг

По 10 таблеток у блістері, по 3, по 6, по 9 або по 10 блістерів у картонній коробці.

По 14 таблеток у блістері, по 1, по 2, по 4 або по 7 блістерів у картонній коробці.

Валодіп, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 5 мг/160 мг та Валодіп, таблетки вкриті плівковою оболонкою, 10 мг/160 мг

По 7 таблеток у блістері, по 2, по 4, по 8 або по 14 блістерів у картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері, по 3, по 6, по 9 або по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.