

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОМБІСАРТ
(KOMBISART)

Склад:

діючі речовини: амлодипін, валсартан;

1 таблетка по 5 мг/160 мг містить: амлодипіну бесилату 6,94 мг, що відповідає 5 мг амлодипіну, валсартану 160 мг;

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

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II Yellow (гіпромелоза (гідрокси-пропілметилцелюлоза), лактоза, моногідрат, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь (макрогол), заліза оксид жовтий (E 172));

або

діючі речовини: амлодипін, валсартан;

1 таблетка по 10 мг/160 мг містить: **амлодипіну бесилату 13,87 мг, що відповідає 10 мг амлодипіну, валсартану 160 мг;**

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

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II Pink (гіпромелоза (гідрокси-пропілметилцелюлоза), лактоза, моногідрат, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь (макрогол), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг/160 мг: таблетки овальної форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою, світлого коричнювато-жовтого кольору;

таблетки 10 мг/160 мг: таблетки овальної форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Код АТХ C09D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбісарт 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 і знижує 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 релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується в дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливі процеси серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію в ці клітини через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичних доз пацієнтам з артеріальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положеннях пацієнта 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.

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

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності. При застосуванні амлодипіну в комбінації з бета-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або стенокардією зміни показників електрокардіограми не відзначаються.

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

Валсартан.

Валсартан є активним, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для застосування всередину. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1 , які є рідко поширеними і відповідають за ефекти ангіотензину II.

Підвищені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT_1 -рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT_2 -рецептори, що врівноважує ефект AT_1 -рецепторів. Валсартан не проявляє будь-якої часткової активності агоніста AT_1 -рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1 -рецепторами, ніж з AT_2 -рецепторами.

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

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

У більшості пацієнтів після прийому всередину 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 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 інтервалі терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому разової дози комбінації зберігається протягом 24 годин.

Фармакокінетика.

Лінійність.

Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.

Амлодипін

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

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. У 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 застосування протягом 7–8 днів. 10 % початкового амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Валсартан

Всмоктування. Після прийому препарату всередину $C_{\max}$ валсартану в плазмі досягається протягом 2–4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %.

Їжа знижує експозицію валсартану, як показує AUC (концентрація в плазмі – час), приблизно на 40 %, а $C_{\max}$ – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану в плазмі однакова для групи, яка приймала препарат натще, і групи пацієнтів, яка приймала препарат після їди. Зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.

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

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

Виведення. Для валсартану характерна багатоекспоненціальна кінетика виведення (час напіввиведення $T_{1/2a} < 1$ години і $T_{1/2b}$ приблизно 9 годин). Валсартан виводиться головним чином в незміненому стані з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (близько 13 % дози). Після

внутрішньовенного введення кліренс валсартану в плазмі становить приблизно 2 л/год, а його ренальний кліренс – приблизно 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Валсартан/амлодипін

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

Особливі популяції

Діти

Дані про фармакокінетику препарату у дітей відсутні.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

Ниркова недостатність

Порушення функції нирок істотно не впливають на фармакокінетику амлодипіну. Щодо валсартану, нирковий кліренс якого становить лише 30 % загального плазматичного кліренсу, кореляції між станом функції нирок і його системною експозицією не відзначалося.

Порушення функції печінки

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз.
- Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мг/хв/1,73 м²); також препарат протипоказаний пацієнтам, які перебувають на діалізі.
- Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²).
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжка гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

-

Міжлікарські взаємодії

Дослідження міжлікарських взаємодій препарату Комбісарт 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.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Супутнє застосування не рекомендоване

Грейпфрут або грейпфрутовий сік

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

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інгібітори CYP3A4

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

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

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

Симвастатин

Багаторазове застосування 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням тільки симвастатину.

Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг для пацієнтів, що застосовують амлодипін.

Дантролен (інфузії)

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

Інші

Амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, діоксину, варфарину або циклоспорину.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Супутнє застосування не рекомендоване

Літії

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан, відзначалося оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і його токсичності. Супутнє застосування валсартану і літію не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації необхідне, слід ретельно контролювати

рівень літію в сироватці крові. Ризик підвищення токсичності літію може бути надалі підвищений при сумісному застосуванні з Комбісартом та діуретиками.

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

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

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

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 може підвищувати 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.

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

Валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) може збільшувати системну експозицію валсартану.

Подвійна блокада РААС з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном

Подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, АРА чи аліскірену призводить до збільшення частоти виникнення таких небажаних явищ, як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), у порівнянні з лікуванням одним лікарським засобом, що впливає на РААС. Тому супутнє застосування АРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²).

Інші

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

Особливості застосування.

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

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (0,4 %) спостерігалася надмірна гіпотензія. У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиною системою (зі зниженим вмістом натрію і/або об'ємом циркулюючої крові та у разі одержання високих доз діуретиків), які приймають блокатори рецепторів ангіотензину, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендована корекція цього стану перед застосуванням лікарського засобу Комбісарт або ретельне медичне спостереження на початку терапії.

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

Гіперкаліємія.

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

Стеноз ниркової артерії.

Лікарський засіб Комбісарт слід застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.

Трансплантація нирки.

Досвід безпечного застосування лікарського засобу Комбісарт пацієнтам з недавно перенесеною трансплантацією нирки відсутній.

Порушення функції печінки.

Валсартан виводиться головним чином в незміненому стані з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну продовжується та показник AUC (концентрація в плазмі – час) підвищується у пацієнтів з порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Особлива обережність необхідна при застосуванні лікарського засобу Комбісарт пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня або обструктивними захворюваннями жовчного міхура.

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

Порушення функції нирок.

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

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

Первинний гіперальдостеронізм.

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

Ангіоневротичний набряк.

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

Серцева недостатність/стан після перенесеного інфаркту міокарда.

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у чутливих пацієнтів можливі 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 спричиняло розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гострої ниркової недостатності та/або смерті. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану. Пацієнтам із серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда слід оцінювати функцію нирок.

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

Стеноз аорти і мітрального клапана.

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

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

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

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

Ангіоневротичний набряк кишечника

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечника у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, [включаючи валсартан] (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечника, застосування валсартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкими спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не слід його застосовувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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

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

Якщо АРАІІ застосовували з другого триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та кісток черепа плода.

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

Період годування груддю

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

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

Фертильність

Клінічні дослідження впливу на фертильність не проводилися.

Валсартан

Валсартан не спричиняв небажаних реакцій з боку репродуктивної системи у самців та самок щурів при пероральному застосуванні у дозах до 200 мг/кг на добу. Ця доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахунку на мг/м² (у розрахунках використовували дозу 320 мг на добу для перорального прийому пацієнтом з масою тіла 60 кг).

Амлодипін

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

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

У пацієнтів, що застосовують лікарський засіб Комбісарт, може виникати запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

Дозування для окремих груп пацієнтів

Порушення функції нирок

Лікарський засіб Комбісарт 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 рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.

Супутнє застосування лікарського засобу Комбісарт з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$).

Цукровий діабет

Супутнє застосування лікарського засобу Комбісарт з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

Порушення функції печінки

Лікарський засіб Комбісарт протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. З обережністю слід застосовувати Комбісарт пацієнтам з легким або помірним порушенням функції печінки або обструктивними захворюваннями жовчних шляхів.

Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня без холестазу максимальна рекомендована доза становить 80 мг валсартану.

Рекомендації з дозування амлодипіну пацієнтам з легким чи помірним порушенням функції печінки не розроблені. При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією і порушенням функції печінки на амлодипін або Комбісарт необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Для літніх пацієнтів рекомендовані звичайні дозові схеми.

Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату пацієнтам літнього віку.

При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією і порушенням функції печінки на амлодипін або Комбісарт необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.

Педіатрична популяція

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

Діти. Дослідження лікування цим лікарським засобом дітей (віком до 18 років) не проводилося. Тому до отримання більш повної інформації Комбісарт не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування.

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

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24–48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

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

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

Виведення валсартану і амлодипіну за допомогою гемодіалізу мало ймовірно.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігалися найбільш часто або були значними чи тяжкими: назофарингіти, грип, гіперчутливість, головний біль, непритомність, ортостатична гіпотензія, набряки, набряки м'яких тканин, набряки обличчя, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, астенія та припливи.

Під час застосування препарату можливе виникнення таких побічних реакцій:

– з боку крові та лімфатичної системи: зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, інколи з пурпурою;

– з боку імунної системи: гіперчутливість;

– з боку органів зору: порушення зору, ослаблення зору;

– з боку психіки: депресія, тривога, безсоння/розлади сну, перепади настрою, сплутаність свідомості;

– з боку нервової системи: головний біль, порушення координації, запаморочення,

постуральне запаморочення, дисгевзія, екстрапірамідний синдром, гіпертензія, парестезія, периферична невропатія, невропатія, сонливість, непритомність, тремор, гіпестезія;

- з боку органів слуху і лабіринту: запаморочення, шум у вухах;

- з боку серця: тахікардія, відчуття серцебиття, непритомність; аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь), інфаркт міокарда;

- з боку судинної системи: гіперемія, гіпотонія, ортостатична гіпотензія, васкуліт;

- з боку дихальної системи: кашель, задишка, фаринголарингеальний біль, риніт;

- з боку харчування та метаболізму: анорексія, гіпокаліємія, гіперглікемія, гіперкальціємія, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіпонатріємія;

- з боку травної системи: абдомінальний дискомфорт та біль у верхніх ділянках живота, зміна ритму дефекації, запор, діарея, нудота, блювання, сухість у роті, диспепсія, гастрит, панкреатит, гіперплазія ясен;

- з боку шкіри і підшкірних тканин: алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, еритема, мультиформна еритема, екзантема, підвищена пітливість, світлочутливість, свербіж, пурпура, висип, знебарвлення шкіри, кропив'янка, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, токсичний епідермальний некроліз;

- з боку кістково-м'язової системи: припухлість суглобів, біль у спині, артралгія, м'язові судоми, відчуття тяжкості, біль у м'язах, припухлість гомілковостопного суглоба;

- з боку нирок і сечовидільної системи: збільшення рівня креатиніну в крові, розлад сечовипускання, підвищене виділення сечі, ніктурія, полакіурія, ниркова недостатність і порушення функції нирок;

- з боку репродуктивної системи: імпотенція, порушення еректильної функції, гінекомастія;

- з боку гепатобіліарної системи: атипові проби функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну в крові (в основному пов'язано з холестазом), гепатит, внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця;

- загальні порушення: набряки, набряк обличчя, периферичні набряки, біль, набряк м'яких тканин, астенія, дискомфорт, нездужання, підвищена втомлюваність, гіперемія, припливи, біль у грудях, не пов'язаний із серцем;

- інфекції: назофарингіт, грип;

- дослідження: збільшення рівня калію в крові, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

Додаткова інформація щодо комбінації

Периферичний набряк, відомий побічний ефект амлодипіну, у пацієнтів, які застосовували комбінацію амлодипін/валсартан, загалом відзначався з меншою частотою, ніж на тлі застосування амлодипіну окремо.

Додаткова інформація щодо компонентів препарату

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

Побічні реакції, характерні для амлодипіну

Блювання, нудота, алопеція, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, абдомінальний біль, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, сечові порушення, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, шум в вухах, гіпотензія, зміни настрою (включаючи занепокоєння), міалгія, м'язові судоми, припухлість щиколотки, периферична нейропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, алергічні реакції, ангіоневротичний набряк, набряк Квінке, мультиформна еритема, безсоння, депресія, сплутаність свідомості, непритомність, запаморочення, сонливість, тремор, дисгевзія, гіпестезія, порушення зору (включаючи диплопію), зміна забарвлення шкіри, гіпергідроз, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, збільшення або зменшення маси тіла, жовтяниця, кропив'янка, пурпура, екзантема, свербіж; відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому, підвищення рівнів ферментів печінки (зазвичай пов'язані з холестазом), біль у грудній клітці, відчуття серцебиття, гіпертонія, аритмія, інфаркт міокарда (включаючи брадикардію, вентрикулярну тахікардію та фібриляцію передсердь).

Побічні реакції, характерні для валсартану

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, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба. З боку шлунково-кишкового тракту – дуже рідко: ангіоневротичний набряк кишечника.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25° С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua