ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Валодіп

(Valodip®)

Склад:

діюча речовина: амлодипін у вигляді амлодипіну бесилату, валсартан;

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 двоопуклі таблетки зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою коричнювато-жовтого кольору, можливі темні вкраплення;

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

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

Фармакотерапевтична група.

Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валодіп містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску при есенціальній гіпертензії: 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 ангіографічно.

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 II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA). 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 бесилату/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 вивчалося 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 лізиноприлу/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 %. 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 однакова 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. Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер (час напіввиведення $T_{1/2}$a менше 1 години і $T_{1/2}$b приблизно 9 годин). 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 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.

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або

інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мг/хв/1,73 м^2).

Протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти (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.

Дослідження взаємодій препарату з іншими лікарськими засобами не проводились.

Слід враховувати при супутньому застосуванні

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, що 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 може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту препарату.

Необхідна обережність при супутньому застосуванні

Інгібітори CYP3A4

Супутнє застосування амлодипіну із сильними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеази, азоловими протигрибковими, 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 одночасному застосуванні індукторів CYP3A4 плазмова концентрація амлодипіну може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск і корегувати дозу під час та після супутнього прийому лікарського засобу, особливо з сильними індукторами CYP3A4 (наприклад, рифампіцин, *Hypericum perforatum*).

Симвастатин

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

Слід враховувати при супутньому застосуванні

Такролімус.

Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлений. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну пацієнтам, які приймають такролімус, слід проводити регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та, у разі необхідності, коригувати його дозу.

mTOR інгібітори (mammalian target of rapamycin - мішені рапаміцину у ссавців).

Такі mTOR інгібітори, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з mTOR інгібіторами він може посилювати їх вплив.

Силденафіл

Одноразовий прийом 100 мг силденафілу у пацієнтів з есенціальною гіпертензією не впливав на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу як комбінованої терапії кожен із препаратів проявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Інші

Амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину або циклоспорину.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Супутнє застосування не рекомендоване

Літій

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 необхідно, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові. Ризик підвищення токсичності літію може бути надалі підвищений при сумісному застосуванні з Валодіпом 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.

Необхідна обережність при супутньому застосуванні

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (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 функції нирок 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)

Результати досліджень тканини печінки людини *in vitro* показали, що валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном

Результати клінічних досліджень показали, що 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 $м^2$).

Інші

При монотерапії валсартаном не встановлені клінічно значущі лікарські взаємодії з такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол,

індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність амлодипіну при лікуванні гіпертензивного кризу не встановлені.

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, калійзберігаючими діуретиками, сольовими замінниками, що містять калій, або іншими препаратами, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин та ін.), а також передбачити частий контроль вмісту калію.

Стеноз ниркової артерії

Слід застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.

Трансплантація нирки

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

Порушення функції печінки

Валсартан виводиться, головним чином, в незміненому стані з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та показник AUC (концентрація в плазмі – час) вищий у пацієнтів з ушкодженнями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Особлива обережність необхідна при застосуванні Валодіпу 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 (ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м^2) корекція дози не потрібна. При помірних порушеннях ниркової функції рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові. Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).

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.

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 АПФ. Застосування препарату слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке. Повторне застосування не рекомендоване.

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про інтестинальний ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися такі симптоми як біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо у пацієнта діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Серцева недостатність/перенесений інфаркт міокарда

Внаслідок пригнічення РААС у пацієнтів зі схильністю можливі порушення функції нирок. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких функція нирок може залежати від активності РААС, застосування інгібіторів 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. Пацієнтам з серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда слід оцінювати функцію нирок.

При застосуванні амлодипіну пацієнтам із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA частота випадків розвитку набряку легень може посилитися. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони підвищують ризик серцево-судинних подій та летальних випадків.

Стеноз аорти і мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

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

Подвійна блокада 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.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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.

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

У разі якщо АРА II застосовували починаючи з другого триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа плода.

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

Період годування груддю

Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка дози, яку отримує немовля при годуванні, визначається діапазоном 3–7 %, максимум – 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят

невідомий. Тому не рекомендується застосовувати Валодіп у 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. Дана доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахунку на мг/м^2 (у розрахунках використовувалася доза 320 мг на добу для перорального прийому пацієнтом масою 60 кг).

Амлодипін

Повідомляли про випадки оборотних біохімічних змін у голівках сперматозоїдів у деяких пацієнтів, які проходили лікування блокаторами кальцієвих каналів. 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 Валодіп, може виникати запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, тому слід враховувати це під час керування автотранспортом та іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Пацієнтам, у яких артеріальний тиск не регулюється належним чином монопрепаратами амлодипіну або валсартану, можна застосовувати комбіновану терапію лікарським засобом 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 амплодипіну 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

Немає доступних клінічних даних щодо застосування 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.

Супутнє застосування Валодіпу з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).

Цукровий діабет

Супутнє застосування Валодіпу з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

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 пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня тяжкості 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 Валодіп слід призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Для літніх пацієнтів рекомендовані звичайні схеми дозування.

Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату пацієнтам літнього віку. При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією і порушенням функції печінки на амлодипін або Валодіп слід призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.

Діти

Безпека та ефективність застосування Валодіпу дітям (віком до 18 років) не досліджена. Дані відсутні. Тому до отримання більш повної інформації Валодіп не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми

На цей час відсутній досвід передозування лікарського засобу. 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.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легень як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відтермінованим початком (через 24-48 години 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 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 тонусу 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 малоймовірно.

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.

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

Клас системи органів	**Побічна реакція**	**Частота**		
		Валодіп	**Амлодипін**	**Валсартан**
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	Часто	--	--
	Грип	Часто	--	--
З боку крові та лімфатичної системи	Зниження рівня гемоглобіну і гематокриту	--	--	Частота невідома
	Лейкопенія	--	Дуже рідко	--
	Нейтропенія	--	--	Частота невідома
	Тромбоцитопенія, інколи з пурпурою	--	Дуже рідко	Частота невідома
З боку імунної системи	Гіперчутливість	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Порушення метаболізму та харчування	Анорексія	Нечасто	--	--
	Гіперкальціємія	Нечасто	--	--
	Гіперглікемія	--	Дуже рідко	--
	Гіперліпідемія	Нечасто	--	--
	Гіперурикемія	Нечасто	--	--
	Гіпокаліємія	Часто	--	--
	Гіпонатріємія	Нечасто	--	--
З боку психіки	Депресія	--	Нечасто	--
	Тривога	Рідко	--	--
	Безсоння/ розлади сну	--	Нечасто	--
	Перепади настрою	--	Нечасто	--
	Сплутаність	--	Рідко	--
З боку нервової системи	Порушення координації	Нечасто	--	--
	Запаморочення	Нечасто	Часто	--
	Постуральне запаморочення	Нечасто	--	--
	Дисгевзія	--	Нечасто	--
	Екстрапірамідний синдром	--	Частота невідома	--
	Головний біль	Часто	Часто	--
	Гіпертонія	--	Дуже рідко	--
	Парестезія	Нечасто	Нечасто	--
	Периферична невропатія, невропатія	--	Дуже рідко	--
	Сонливість	Нечасто	Часто	--
	Непритомність	--	Нечасто	--
	Тремор	--	Нечасто	--
	Гіпестезія	--	Нечасто	--
З боку органів зору	Порушення зору	Рідко	Нечасто	--
	Ослаблення зору	Нечасто	Нечасто	--
З боку органів слуху і лабіринту	Шум у вухах	Рідко	Нечасто	--
	Запаморочення	Нечасто	--	Нечасто

З боку серця	Відчуття серцебиття	Нечасто	Часто	--
	Непритомність	Рідко	--	--
	Тахікардія	Нечасто	--	--
	Аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь)	--	Дуже рідко	--
	Інфаркт міокарда	--	Дуже рідко	--
З боку судин	Гіперемія	--	Часто	--
	Гіпотонія	Рідко	Нечасто	--
	Ортостатична гіпотензія	Нечасто	--	--
	Васкуліт	--	Дуже рідко	Частота невідома
З боку дихальної системи	Кашель	Нечасто	Дуже рідко	Нечасто
	Задишка	--	Нечасто	--
	Фаринголарингеальний біль	Нечасто	--	--
	Риніт	--	Нечасто	--
З боку шлунково-кишкового тракту	Абдомінальний дискомфорт та біль у верхніх ділянках живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Зміна ритму дефекації	--	Нечасто	--
	Запор	Нечасто	--	--
	Діарея	Нечасто	Нечасто	--
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто	--
	Диспепсія	--	Нечасто	--
	Гастрит	--	Дуже рідко	--
	Гіперплазія ясен	Нечасто	Дуже рідко	--
	Нудота	Нечасто	Часто	--
	Панкреатит	--	Нечасто	--
	Блювання	Нечасто	Нечасто	
	Кишковий ангіоневротичний набряк	--	--	Дуже рідко
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Атипові проби функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну в крові	--	Дуже рідко*	Частота невідома
	Гепатит	--	Дуже рідко	--
	Внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця	--	Дуже рідко	--

З боку шкіри і підшкірних тканин	Алопеція	--	Нечасто	--
	Ангіоневротичний набряк	--	Дуже рідко	Частота невідома
	Бульозний дерматит	--	--	Частота невідома
	Еритема	Нечасто	--	--
	Мультиформна еритема	--	Дуже рідко	--
	Екзантема	Рідко	Нечасто	--
	Гіпергідроз	Рідко	Нечасто	--
	Реакції світлочутливості	--	Нечасто	--
	Свербіж	Рідко	Нечасто	Частота невідома
	Пурпура	--	Нечасто	--
	Висип	Нечасто	Нечасто	Частота невідома
	Знебарвлення шкіри	--	Нечасто	--
	Кропив’янка та інші форми висипу	--	Дуже рідко	--
	Ексфоліативний дерматит	--	Дуже рідко	--
	Синдром Стівенса –Джонсона	--	Дуже рідко	--
	Набряк Квінке	--	Дуже рідко	--
	Токсичний епідермальний некроліз	--	Частота невідома	--
З боку кістково-м’язової системи	Артралгія	Нечасто	Нечасто	--
	Біль у спині	Нечасто	Нечасто	--
	Припухлість суглоба	Нечасто	--	--
	М’язові судоми	Рідко	Нечасто	--
	Біль у м’язах	--	Нечасто	Частота невідома
	Припухлість гомілковостопного суглоба	--	Часто	--
	Відчуття тяжкості	Рідко	--	--
З боку нирок і сечовивідної системи	Збільшення рівня креатиніну в крові	--	--	Частота невідома
	Розлад сечовипускання	--	Нечасто	--
	Ніктурія	--	Нечасто	--
	Поліакіурія	Рідко	Нечасто	--
	Поліурія	Рідко	--	--
	Ниркова недостатність і порушення функції нирок	--	--	Частота невідома
Порушення репродуктивної системи	Імпотенція	--	Нечасто	--
	Еректильна дисфункція	Рідко	--	--
	Гінекомастія	--	Нечасто	--

Загальні порушення	Астенія	Часто	Нечасто	--
	Дискомфорт, нездужання	--	Нечасто	--
	Підвищена втомлюваність	Часто	Часто	Нечасто
	Набряк обличчя	Часто	--	--
	Гіперемія, припливи	Часто	--	--
	Біль у грудях, не пов’язаний із серцем	--	Нечасто	--
	Набряки	Часто	Часто	--
	Периферичні набряки	Часто	--	--
	Біль	--	Нечасто	--
	Набряк м’яких тканин	Часто	--	--
Дослідження	Збільшення рівня калію в крові	--	--	Частота невідома
	Збільшення ваги	--	Нечасто	--
	Зменшення ваги	--	Нечасто	--

* В основному пов’язано з холестазом.

Додаткова інформація щодо комбінації.

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

Додаткова інформація щодо компонентів лікарського засобу.

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	Сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки.
Нечасто	Безсоння, зміни настрою (включаючи занепокоєння), депресія, тремор, дисгевзія, непритомність, гіпестезія, порушення зору (включаючи диплопію), шум в вухах, гіпотензія, диспное, риніт, блювання, диспепсія, алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, екзантема, міалгія, м’язові судоми, біль, сечові порушення, збільшення частоти сечовипускання, імпотенція, гінекомастія, біль у грудній клітці, загальне нездужання, збільшення або зменшення маси тіла.
Рідко	Сплутаність свідомості.
Дуже рідко	Лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, гіперглікемія, гіпертонія, периферична невропатія, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, вентрикулярну тахікардію та фібриляцію передсердь), васкуліт, панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен, гепатит, жовтяниця, підвищення рівнів ферментів печінки, зазвичай пов’язане з холестазом, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив’янка, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість.

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 функції нирок, 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.

Звітність про передбачувані побічні реакції.

Звітність про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції слід подавати відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. 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.