ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
АМЛОДИПИН + ВАЛСАРТАН

Регистрационный номер: ЛП-002680
Торговое наименование: Амлодипин + Валсартан
Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + валсартан
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на 1 таблетку:
Амлодипин + Валсартан 5,0 кг + 80,0 кг содержит:
Действующие вещества: амлодипина безилат – 6,94 мг в пересчете на амлодипин – 5,00 мг, валсартан – 80,00 мг,
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 76,76 мг, кроскармелоза натрия – 7,00 мг, повидон-К25 – 5,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,70 мг, магния стеарат – 1,60 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 3,42 мг, макрогол-4000 – 0,90 мг, титана диоксид – 1,68 мг.

Амлодипин + Валсартан 5,0 кг + 160,0 кг содержит:
Действующие вещества: амлодипина безилат – 6,94 мг в пересчете на амлодипин – 5,00 мг, валсартан – 160,00 мг,
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 160,46 мг, кроскармелоза натрия – 14,00 мг, повидон-К25 – 10,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 5,40 мг, магния стеарат – 3,20 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 6,84 мг, макрогол-4000 – 1,80 мг, краситель железа оксид красный – 0,12 мг, титана диоксид – 3,24 мг.

Амлодипин + Валсартан 10,0 кг + 160,0 кг содержит:
Действующие вещества: амлодипина безилат – 13,88 мг в пересчете на амлодипин – 10,00 мг, валсартан – 160,00 мг,
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 153,52 мг, кроскармелоза натрия – 14,00 мг, повидон-К25 – 10,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 5,40 мг, магния стеарат – 3,20 мг;
Состав оболочки: гипромеллоза – 6,84 мг, макрогол-4000 – 1,80 мг, титана диоксид – 3,36 мг.

Описание: *Дозировка 5 мг + 80 мг.* Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.
Дозировка 5 мг + 160 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до светло-розового цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.
Дозировка 10 мг + 160 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ингибитор АТ рецепторов антагонист).
Код АТХ: C09DB01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Препарат Амлодипин + Валсартан является комбинацией двух антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД): амлодипин, производное дигидропиридина, относится к группе блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и валсартан – к группе антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII). Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим антигипертензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым из компонентов.
Амлодипин
Амлодипин, входящий в состав препарата Амлодипин + Валсартан, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, вызывающим уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и снижение АД.
После приема в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, приводящее к снижению АД (в положении пациента «лежа»). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня катехоламинов при длительном применении.
Концентрация амлодипина в плазме крови коррелирует с клиническим эффектом, как у молодых, так и у пожилых пациентов.
При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек применяются дозы амлодипина, которые к уменьшению сопротивления почечных сосудов, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного кровотока плазмы без изменения фильтрационной фракции и степени протеинурии.
Также как и при применении других БМКК, прием амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) вызывает изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: отмечалось небольшое повышение сердечного индекса, без значительного влияния на максимальную скорость наращивания давления в ЛЖ (dP/dt) и конечно-диастолическое давление и объем ЛЖ. Гемодинамические исследования у интактных животных и людей показали, что снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательными инотропными действиями даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.
Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и людей. При применении амлодипина в комбинации с бета-адреноблокатором у пациентов с артериальной гипертензией или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями параметров ЭКГ.
Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.
Валсартан
Валсартан – активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации свободного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.
Валсартан не ингибирует ангиотензинсвязывающий фермент, также известный как киназа II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина.
Так как при применении ингибиторов ангиотензина II не происходит ингибирование АПФ и накопление брадикинина или субстанции P, развитие сухого кашля маловероятно. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.
При лечении валсартаном пациентов с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением ЧСС.
Антигипертензивный эффект проявляется в течение 2 ч у большинства пациентов после разового приема. Максимальное снижение АД развивается через 4-6 ч. После приема препарата длительность антигипертензивного эффекта сохраняется более 24 ч.
При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2-4 недель и поддерживается на достаточном уровне в ходе длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями. Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по классификации NYHA функциональная классы II-IV) приводит к значительному уменьшению числа госпитализаций. Этот эффект максимально выражен у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы.
При приеме валсартана у пациентов с левожелудочковой недостаточностью (стабильное клиническое течение) или с нарушением функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности.
Амлодипин/Валсартан
Комбинация амлодипина и валсартана аддитивно и дозозависимо в терапевтическом диапазоне доз снижает АД. При приеме одной дозы комбинации амлодипин/валсартан антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч.
Доказана клиническая эффективность комбинации амлодипина/валсартана у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (среднее диастолическое АД (ДАД) > 95 мм рт. ст. и < 110 мм рт. ст.) без осложнений в сравнении с плацебо.
Выраженность снижения АД в положении «сидя» при артериальной гипертензии с ДАД > 110 мм рт. ст. и < 120 мм рт. ст. сравнимо с применением комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и тиазидного диуретика.
Антигипертензивный эффект сохраняется длительно. Внезапное прекращение приема препарата не сопровождается резким повышением АД (отсутствует синдром «отмены»). Терапевтическая эффективность не зависит от возраста, пола, расы пациента и индекса массы тела.
При применении комбинированной терапии амлодипином/валсартан достигается сопоставимый контроль АД при меньшей вероятности развития периферических отеков у пациентов с ранее достигнутым контролем АД и выраженными периферическими отеками на фоне терапии амлодипином.

Фармакокинетика
Фармакокинетика амлодипина и валсартана характеризуются линейностью.
Амлодипин
Всасывание
После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
После приема внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 ч. Величина абсолютной биодоступности составляет в среднем 64%-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.
Распределение
Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином in vitro показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.
Метаболизм
Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень, метаболиты не обладают фармакологической активностью.
Выведение
Выведение амлодипина из плазмы крови носит двухфазный характер с терминальным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно от 35 до 50 ч. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются после продолжительного применения в течение 7-8 дней. 10 % неизменного амлодипина и 60% амлодипина в виде метаболитов выводится почками.
Амлодипин не выводится из организма посредством гемодиализа.
Валсартан
Всасывание
После приема внутрь валсартана максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 ч. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%.
Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий multiэкспоненциальный характер ($T_{1/2\alpha}$ < 1 ч и $T_{1/2\beta}$ около 9 ч).
При приеме валсартана одновременно с приемом пищи отмечается снижение биодоступности (по значению площадь под кривой «концентрация-время», AUC) на 40% и максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 ч после приема препарата концентрации валсартана в плазме крови при одновременном приеме с пищей и натощак, выравниваются. Снижение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно назначать вне зависимости от времени приема пищи.
Распределение
Объем распределения (Vd) валсартана в равновесном состоянии после приема внутрь составляет около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбумином.
Метаболизм
Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически активен.
Выведение
Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях
Пожилые пациенты
Время достижения C_{max} в плазме крови амлодипина аналогичны у молодых и пожилых пациентов. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, в результате чего увеличивается AUC и $T_{1/2}$. Средняя системная биодоступность валсартана выше на 70% у пожилых, чем у молодых пациентов, поэтому необходима осторожность при увеличении дозы.
Нарушение функции почек
Нарушение функции почек существенно не влияет на фармакокинетику амлодипина. Не выявлено корреляции между нарушениями функции почек и системным воздействием валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушений функции почек.
Нарушение функции печени
Имеются сообщения клинические данные о применении амлодипина у пациентов с нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени снижен клиренс амлодипина, в результате отмечается увеличение AUC на 40-60%. В среднем, у пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести, AUC валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела).

Амлодипин/Валсартан
После приема внутрь препарата Амлодипин + Валсартан максимальные концентрации валсартана и амлодипина достигаются через 3 и 6-8 ч, соответственно. Скорость и степень абсорбции валсартана и амлодипина из состава препарата Амлодипин + Валсартан эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них по отдельности.

Фармакокинетика в особых клинических случаях
Дети
Фармакокинетические особенности применения препарата комбинации амлодипин и валсартан у детей до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста
Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых и пожилых пациентов одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.
У пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выраженным, чем у пациентов молодого возраста, однако, это не было клинически значимым. Поскольку переносимость комплексного препарата у пожилых и у более молодых пациентов одинаково хорошая, рекомендуется применять обычные режимы дозирования.
Пациенты с нарушением функции почек
У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются. Не было выявлено корреляции между функцией почек (клиренс креатинина) и системным воздействием валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.
Не требуется изменения начальной дозы у пациентов с начальными и умеренными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 59-49 мл/мин/1,73 м²).
Пациенты с нарушением функции печени
Пациенты с печеночной недостаточностью имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60%.
В среднем, у пациентов с нарушениями функции печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести показатели AUC валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела).

Показания к применению
Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану, а также другим вспомогательным компонентам препарата.
- Наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии ингибиторами ангиотензина II.
- Тяжелая печеночная недостаточность (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз, холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); применение у пациентов, находящихся на гемодиализе.
- Беременность, применение при планировании беременности и период грудного вскармливания.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Шок (включая кардиогенный), коллапс.
- Обструкция выводного тракта левого желудочка (в т.ч. гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)), стеноз аорты тяжелой степени выраженности.
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, ишемическая болезнь сердца с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий; пациенты с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA, функция почек которых зависит от состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); острый инфаркт миокарда (в период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; артериальная гипотензия; синдром синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м²; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки; соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота, лечение большими дозами диуретиков); гипонатриемия; нарушения функции печени легкой и умеренной степени тяжести (5) баллов по шкале Чайлд-Пью) небиливдного генеза без явлений холестаза; одновременное применение с другими средствами, ингибирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен; пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Применение препарата Амлодипин + Валсартан при беременности противопоказано.
Как и любой другой препарат, оказывающий влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат Амлодипин + Валсартан не должен применяться у женщин, планирующих беременность. При назначении препарата Амлодипин + Валсартан, как и любого другого препарата, воздействующего на РААС, врач должен проинформировать женщин репродуктивного возраста о возможном риске для плода, связанном с применением препарата.
Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода.
Известно, что применение ингибиторов АПФ оказывающих влияние на РААС, у беременных во II-III триместрах, приводило к развитию фетотоксических эффектов (нарушение функции почек, замедление окостенения костей черепа плода, олигогидрамнион) и неонатальных токсических эффектов (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) и гибели развивающегося плода. По данным ретроспективного анализа применения ингибиторов АПФ во время I триместра беременности сообщалось о развитии патологии плода и новорожденного. При непреднамеренном приеме валсартана у беременных описаны случаи развития спонтанных абортов, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. Данных о применении амлодипина у беременных недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод. Если беременность диагностирована в период терапии препаратом Амлодипин + Валсартан, препарат следует отменить как можно раньше и перевести, при необходимости, на альтернативную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности. Если препарат применялся во время беременности, необходимо обследовать мать на предмет развития артериальной гипотензии.
Период грудного вскармливания
Неизвестно, проникает ли валсартан или амлодипин в грудное молоко. Однако известно, что другие БМКК - производные дигидропиридина, выделяются в грудное молоко. Поскольку в экспериментальных исследованиях отмечено выделение валсартана с молоком лактирующих животных, не рекомендуется применять Амлодипин + Валсартан в период грудного вскармливания.
При необходимости приёма препарата в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание.
Фертильность
В исследованиях на крысах отмечалось нежелательное воздействие амлодипина на фертильность самцов. Обратимые биохимические изменения головок сперматозоидов отмечены у некоторых пациентов, принимавших БМКК. Клинические данные в отношении потенциального воздействия амлодипина на фертильность недостаточны.

Способ применения и дозы
Препарат следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи.
Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка препарата Амлодипин + Валсартан, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5мг/80 мг, 5мг/160 мг, 10мг/160 мг. Максимальная суточная доза – 10 мг/160 мг.
Начинать прием препарата можно с дозы 5 мг/80 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу можно через 1-2 недели от начала терапии.
Доза препарата Амлодипин + Валсартан подбирается после ранее проведенного титрования доз монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества, входящие в состав препарата. Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата Амлодипин + Валсартан (например, в связи с иным диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.
Применение у пациентов старше 65 лет
Коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов старше 65 лет при необходимости возможно уменьшение начальной дозы препарата Амлодипин + Валсартан до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. до 5/80 мг или 5/160 мг.
Применение у пациентов с нарушением функции почек
Для пациентов с начальными или умеренными нарушениями функции почек (СКФ 59-89 мл/мин/1,73 м²) коррекция начальной дозы препарата не требуется.
Применение у пациентов с нарушениями функции печени
При тяжелой печеночной недостаточности препарат Амлодипин + Валсартан противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).
Максимальная суточная доза по валсартану при печеночной недостаточности легкой и умеренной степени тяжести – 80 мг, применение препарата Амлодипин + Валсартан в дозе 5/160 мг, и 10/160 мг у данных пациентов противопоказано. Возможно уменьшение начальной дозы препарата Амлодипин + Валсартан до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. до 5/80 мг.

Побочное действие
При оценке частоты встречаемости побочных эффектов использовались следующие критерии: понятие «очень часто» употребляют в случае, если нежелательные явления отмечаются более, чем у 10% пациентов; понятие «часто» - у 1% - 10%; понятие «нечасто» - у 0,1% - 1%; понятие «редко» - у 0,001% - 0,1%; понятие «в отдельных случаях» - менее чем у 0,001% пациентов, «частота неизвестна» - не может быть подсчитана по имеющимся данным.
Комбинация амлодипина и валсартана
Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - назофарингит, грипп.
Нарушения со стороны иммунной системы: редко - повышенная чувствительность.
Нарушения со стороны органа зрения: редко - нарушения зрения.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго; редко - шум в ушах.
Нарушения психики: редко - тревога.
Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, сонливость, постуральное головокружение, парестезия.
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - тахикардия, ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия; редко – синкопальное состояние, выраженное снижение АД.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - кашель, боль в глотке и гортани.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто - диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость слизистой оболочки рта.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь, эритема; редко – гипергидроз (повышенное потоотделение), зуд, кожный зуд.
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечасто - припухлость суставов, боль в спине, артралгия; редко - мышечные спазмы, ощущение тяжести во всем теле.
Нарушения со стороны мочевыделительной системы: редко - полиурия, полиурия, ургентальная дисфункция.
Общие расстройства: часто – пастозность, отек лица, повышенная утомляемость, астения, «приливы» кров к коже лица, периферические отеки, чувство жара.
Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови (более 3,1 ммоль/л).
Амлодипин
При применении амлодипина в монотерапии, отмечались также другие побочные эффекты:
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения,
Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – аллергические реакции,
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко - гипергликемия,
Нарушения психики: нечасто – бессонница, лабильность настроения,
Нарушения со стороны нервной системы: часто - вялость, сонливость, гипестезия, тремор, дисгевзия; очень редко - мышечный гипертонус, периферическая нейропатия,
Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – диплопия,
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - шум в ушах,
Нарушения со стороны сердца: очень редко - аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда,
Нарушения со стороны сосудов: очень редко – васкулит,
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка, ринит,
Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто - диспепсия, рвота; очень редко - гастрит, гиперплазия десен, панкреатит,
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит, желтуха,
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - алопеция, изменение цвета кожи, фотосенсибилизация; очень редко - ангионевротический отек, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница,
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: нечасто - миалгия,
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - нарушения мочеиспускания, никтурия,
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – гинекомастия,
Общие расстройства: нечасто – слабость, боль в области грудной клетки, боль различной локализации,
Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - увеличение или снижение массы тела; очень редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз (обычно связанное с холестазом),
Валсартан
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна — снижение гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения,
Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь,
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго,
Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна - васкулит,
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - кашель,
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто - абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота,
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна — нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови,
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко - ангионевротический отек, частота неизвестна - кожный зуд, кожная сыпь, буллезный эпидермолиз,
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частота неизвестна - миалгия,
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функции почек у пациентов с предрасположенностью к ее недостаточности,
Общие расстройства: нечасто - повышенная утомляемость, астения,
Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна - повышение содержания калия в плазме крови.

Передозировка
Данные о случаях передозировки препарата на настоящее время отсутствуют. При передозировке валсартана можно ожидать развитие выраженного снижения АД, сопровождающееся головокружением. Передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении выраженной и длительной системной артериальной гипотензии вплоть до развития шока с летальным исходом.
Лечение: вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение двух часов после приема эффективно уменьшает его абсорбцию.
При клинически выраженном снижении АД, вызванном препаратом Амлодипин + Валсартан, следует уложить пациента, ноги приподнять, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль функции легких и дыхательной системы, ОЦК и количества выделенной мочи. При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстрикторов.
Выделение валсартана и амлодипина при проведении гемодиализа маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Амлодипин
Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.
У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.
В отличие от других БМКК клинически значимые лекарственные взаимодействия (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе и с индометацином.
Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками.
Хотя при изучении клинического взаимодействия действие обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).
Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.
Симвастатин:
Одновременное длительное применение симвастатина в дозе 80 мг/сутки и амлодипина в дозе 10 мг/сутки ведет к 77%-ному увеличению эксозиции симвастатина. Рекомендуется снизить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг/сутки.
Аторвастатин
Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.
Сильденафил
Одноразовый прием 100 мг сильденафила у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина. При одновременном применении с сильденафилом необходим контроль АД (риск развития артериальной гипотензии).
Ингибиторы изофермента CYP3A4.
При одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более выраженными.
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4..
Кларитромицин:
У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин (ингибитор изофермента CYP3A4) и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.
Индукторы изофермента CYP3A4.
Данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Поскольку применение амлодипина вместе с индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин, препараты, содержащие Зверобой продырявленный), может приводить к выраженному снижению его концентрации в плазме крови, при применении амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4, следует контролировать его клинический эффект.
Препараты кальция
Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.
Препараты лития
При совместном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления нейротоксических последних (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).
Циклоспорин
Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев не были проведены. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени (до 40 %). Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.
Нейролептики и изофторан
Усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.
Грейпфутовый сок
Одновременное применение у 20 здоровых добровольцев 240 мл грейпфутового сока с амлодипином в дозе 10 мг не приводило к существенному влиянию на фармакокинетические свойства амлодипина.
Дигоксин
Амлодипин не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.
Варфарин
Амлодипин не оказывает существенного влияния на действие варфарина (протромбиновое время).
Алюминий- или магнийсодержащие антациды
Однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.
Противовирусные средства
Ритонавир увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.
Прочие взаимодействия
Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина,
В исследованиях in vitro амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови фенитоина и индометацина.

Валсартан
Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, digoxin, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид,
Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови:
При одновременном назначении с диуретиками, препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, или с другими препаратами, которые могут вызвать повышение содержания калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту в дозах более 3 г/сутки
Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта. У пожилых пациентов, пациентов с дефицитом ОЦК (в том числе получающих терапию диуретическими средствами) или с нарушением функции почек одновременное назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек. В начале лечения при изменении режима одновременного применения пациентам антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП рекомендуется регулярный мониторинг функции почек.
Белки-переносчики
Одновременное применение валсартана с ингибитором белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной биодоступности валсартана.
Двойная блокада РААС
Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови при применении препарата Амлодипин + Валсартан с другими препаратами, влияющими на РААС.
Противопоказано одновременное применение препаратов, содержащих АРАII, включая препарат Амлодипин + Валсартан, с препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.
Одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.
Дефицит в организме натрия и/или уменьшение ОЦК
У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией в 0,4% случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. У пациентов с активированной РААС существует риск артериальной гипотензии у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), при приеме АРА II, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии.
Перед начальным лечением препаратом Ам