



Инструкция по медицинскому применению препарата
ЭКСФОРЖ
(EXFORGE®)

8252 - 2016

Название лекарственного средства

Эксфорж, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг, 10 мг/160 мг.

Общая характеристика

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие амлодипин и валсартан.

Международное непатентованное название: валсартан и амлодипин (valsartan and amlodipine)

Фармацевтические характеристики

Состав

действующие вещества: амлодипина бесилат и валсартан;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг/80 мг содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 6,94 мг) и 80 мг валсартана.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 6,94 мг) и 160 мг валсартана.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 13,87 мг) и 160 мг валсартана.

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, полиэтиленгликоль (макрогол) 4000, тальк, гипромеллоза, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства

таблетки 5 мг/80 мг: темно-желтые круглой формы, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, с тиснением «NVR» на одной стороне и с тиснением «NV» на другой стороне;

таблетки 5 мг/160 мг: темно-желтые овальные, покрытые пленочной оболочкой, двояковыпуклые, с тиснением «NVR» на одной стороне и с тиснением «ECE» на другой стороне;

таблетки 10 мг/160 мг: светло-желтые овальные, покрытые пленочной оболочкой, двояковыпуклые, с тиснением «NVR» на одной стороне и с тиснением «UIC» на другой стороне.

Таблетки Эксфоржа неделимы и не могут быть разделены на две равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов. Код АТХ C09D B01.

Клинические характеристики

Показания

Артериальная гипертензия у пациентов, у которых уровень артериального давления не контролируется монопрепаратом.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая печеночная недостаточность, билиарный цирроз печени или холестаза;
- беременность;
- тяжелая гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- заболевания (состояния), сопровождающиеся обструкцией выносящего тракта левого желудочка (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, выраженный стеноз аортального клапана и др.);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение Эксфоржа с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Способ применения и дозы

Пациенты, у которых артериальное давление неадекватно регулируется монопрепаратами амлодипина или валсартана, могут быть переведены на комбинированную терапию препаратом Эксфорж (см. также разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакодинамика»). Рекомендованная доза – 1 таблетка в сутки. Рекомендуется принимать Эксфорж независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Пациентов, принимающих валсартан и амлодипин отдельно, можно перевести на Эксфорж, который содержит те же дозы компонентов.

Максимальная суточная доза составляет 10 мг по содержанию амлодипина и 320 мг по содержанию валсартана.

Пациенты с почечной недостаточностью

Эксфорж противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Рекомендуется мониторинг уровней калия и креатинина при умеренно выраженной почечной недостаточности.

Одновременное применение Эксфорж с алискиреном противопоказано у пациентов с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Особая осторожность необходима при применении Эксфоржа у пациентов с нарушением функции печени или обструктивными нарушениями желчевыводящих путей. В начале лечения следует рассмотреть возможность назначения наименьших доступных доз амлодипина. Минимальная доза Эксфоржа содержит 5 мг амлодипина.

Максимальная рекомендуемая доза для пациентов со слабыми нарушениями функции печени без холестаза составляет 80 мг валсартана.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Для пожилых пациентов рекомендованы обычные дозовые схемы. Следует соблюдать осторожность при повышении дозы у пожилых. В начале лечения следует рассмотреть возможность назначения наименьших доступных доз амлодипина. Минимальная доза Эксфоржа содержит 5 мг амлодипина.

Дети и подростки

Эксфорж не рекомендуется назначать пациентам в возрасте до 18 лет, в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности применения лекарственного средства этой группой пациентов.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Эксфорж была оценена в пяти контролируемых клинических исследованиях, охватывавших 5175 пациентов, из которых 2613 получали валсартан в комбинации с амлодипином. Были выявлены следующие наиболее часто встречающиеся, или наиболее значимые, или тяжелые побочные реакции: назофарингит, гриппоподобные симптомы, гиперчувствительность, головная боль, обморок, ортостатическая гипотензия, отеки, пастозность, отек лица, периферический отек, утомляемость, астения, «горячие» приливы.

Табличный перечень нежелательных реакций

Побочные реакции классифицированы по органам, системам и частоте возникновения, как указано ниже. Классификация частоты возникновения побочных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($> 1/100, \leq 1/10$); нечасто ($> 1/1000, \leq 1/100$); редко ($> 1/10000, \leq 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); не известно (не может быть оценена на основании имеющейся информации).

| Классификация систем и органов по Медицинскому словарю для регуляторной деятельности (MedDRA) | Побочные реакции | Частота | | |
|---|---|---------|-------------|-------------|
| | | Эксфорж | Амлодипин | Валсартан |
| Инфекции и инвазии | Назофарингит | Часто | -- | -- |
| | Гриппоподобные симптомы | Часто | -- | -- |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Снижение гемоглобина и снижение гематокрита | -- | -- | Не известно |
| | Лейкопения | -- | Очень редко | -- |
| | Нейтропения | -- | -- | Не известно |
| | Тромбоцитопения, иногда с пурпурой | -- | Очень редко | Не известно |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Гиперчувствительность | Редко | Очень редко | Не известно |
| Нарушения обмена веществ | Анорексия | Нечасто | -- | -- |
| | Гиперкальциемия | Нечасто | -- | -- |
| | Гипергликемия | -- | Очень редко | -- |
| | Гиперлипидемия | Нечасто | -- | -- |
| | Гиперурикемия | Нечасто | -- | -- |
| | Гипокалиемия | Часто | -- | -- |
| | Гипонатриемия | Нечасто | -- | -- |
| Нарушения психики | Депрессия | -- | Нечасто | -- |
| | Тревожность | Редко | -- | -- |
| | Бессонница / нарушения сна | -- | Нечасто | -- |
| | Перепады настроения | -- | Нечасто | -- |
| | Спутанность сознания | -- | Редко | -- |

| | | | | |
|--|--|------------------|-------------|-------------|
| Нарушения со стороны нервной системы | Нарушение координации | Нечасто | -- | -- |
| | Головокружение | Нечасто | Часто | -- |
| | Постуральное головокружение | Нечасто | -- | -- |
| | Дисгевзия | -- | Нечасто | -- |
| | Экстрапирамидный синдром | -- | Не известно | -- |
| | Головная боль | Часто | Часто | -- |
| | Гипертонус | -- | Очень редко | -- |
| | Парестезия | Нечасто | Нечасто | -- |
| | Периферическая нейропатия, нейропатия | -- | Очень редко | -- |
| | Сонливость | Нечасто | Часто | -- |
| | Обморок | -- | Нечасто | -- |
| | Тремор | -- | Нечасто | -- |
| | Гипестезия | -- | Нечасто | -- |
| | Нарушения зрения | Нарушение зрения | Редко | Нечасто |
| Ухудшение зрения | | Нечасто | Нечасто | -- |
| Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата | Шум в ушах | Редко | Нечасто | -- |
| | Головокружение | Нечасто | -- | Нечасто |
| Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы | Сердцебиение | Нечасто | Часто | -- |
| | Обморок | Редко | -- | -- |
| | Тахикардия | Нечасто | -- | -- |
| | Аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий) | -- | Очень редко | -- |
| | Инфаркт миокарда | -- | Очень редко | -- |
| | Прилив крови к лицу | -- | Часто | -- |
| | Артериальная гипотензия | Редко | Нечасто | -- |
| | Ортостатическая гипотензия | Нечасто | -- | -- |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Васкулит | -- | Очень редко | Не известно |
| | Кашель | Нечасто | Очень редко | Нечасто |
| | Одышка | -- | Нечасто | -- |
| | Боль в горле и гортани | Нечасто | -- | -- |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Ринит | -- | Нечасто | -- |
| | Желудочно-кишечный дискомфорт, боль в верхней части живота | Нечасто | Часто | Нечасто |
| | Изменение функции кишечника | -- | Нечасто | -- |
| | Запор | Нечасто | -- | -- |
| | Диарея | Нечасто | Нечасто | -- |
| Сухость во рту | Нечасто | Нечасто | -- | |

| | | | | |
|---|--|-------------|--------------|-------------|
| | Диспепсия | -- | Нечасто | -- |
| | Гастрит | -- | Очень редко | -- |
| | Гиперплазия десен | -- | Очень редко | -- |
| | Тошнота | Нечасто | Часто | -- |
| | Панкреатит | -- | Очень редко | -- |
| | Рвота | -- | Нечасто | -- |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нарушение функциональных проб печени, включая повышение сывороточного билирубина | -- | Очень редко* | Не известно |
| | Гепатит | -- | Очень редко | -- |
| | Внутрипеченочный холестаза, желтуха | -- | Очень редко | -- |
| Нарушения со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки | Алоpecia | -- | Нечасто | -- |
| | Ангионевротический отек | -- | Очень редко | Не известно |
| | Буллезный дерматит | -- | -- | Не известно |
| | Эритема | Нечасто | -- | -- |
| | Мультиформная эритема | -- | Очень редко | -- |
| | Экзантема | Редко | Нечасто | -- |
| | Гипергидроз | Редко | Нечасто | -- |
| | Реакция фоточувствительности | -- | Нечасто | -- |
| | Зуд | Редко | Нечасто | Не известно |
| | Пурпура | -- | Нечасто | -- |
| | Сыпь | Нечасто | Нечасто | Не известно |
| | Обесцвечивание кожи | -- | Нечасто | -- |
| | Крапивница и другие формы сыпи | -- | Очень редко | -- |
| | Эксфолиативный дерматит | -- | Очень редко | -- |
| | Синдром Стивенса-Джонсона | -- | Очень редко | -- |
| Отек Квинке | -- | Очень редко | -- | |
| Нарушения со стороны костно-мышечной системы | Артралгия | Нечасто | Нечасто | -- |
| | Боль в спине | Нечасто | Нечасто | -- |
| | Припухлость суставов | Нечасто | -- | -- |
| | Мышечные судороги | Редко | Нечасто | -- |
| | Миалгия | -- | Нечасто | Не известно |
| | Отек лодыжек | -- | Часто | -- |
| | Ощущение тяжести | Редко | -- | -- |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы | Повышение креатинина крови | -- | -- | Не известно |
| | Расстройство мочеиспускания | -- | Нечасто | -- |
| | Никтурия | -- | Нечасто | -- |
| | Поллакиурия | Редко | Нечасто | -- |
| | Полиурия | Редко | -- | -- |
| | Почечная недостаточность | -- | -- | Не известно |
| Нарушения репродуктивной | Импотенция | -- | Нечасто | -- |
| | Эректильная дисфункция | Редко | -- | -- |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|-------|---------|-------------|
| системы и молочных желез | Гинекомастия | -- | Нечасто | -- |
| Общие нарушения и местные реакции | Астения | Часто | Нечасто | -- |
| | Дискомфорт, недомогание | -- | Нечасто | -- |
| | Усталость | Часто | Часто | Нечасто |
| | Отек лица | Часто | -- | -- |
| | Прилив крови к лицу, «горячие» приливы | Часто | -- | -- |
| | Экстракардиальная боль в груди | -- | Нечасто | -- |
| | Отек | Часто | Часто | -- |
| | Периферические отеки | Часто | -- | -- |
| | Боль | -- | Нечасто | -- |
| | Пастозность | Часто | -- | -- |
| Результаты измерений | Повышение уровня калия в крови | -- | -- | Не известно |
| | Увеличение массы тела | -- | Нечасто | -- |
| | Уменьшение массы тела | -- | Нечасто | -- |

* В основном связано с холестаазом.

Дополнительная информация относительно комбинированного препарата

Как правило, наблюдали меньшую распространенность периферических отеков, являющихся признанным побочным эффектом амлодипина, у пациентов, которые получали комбинацию амлодипин/валсартан, в сравнении с теми, кто получал только амлодипин. В двойных слепых контролируемых клинических исследованиях частота возникновения периферических отеков в зависимости от доз была следующей:

| Доля пациентов, перенесших периферические отеки, % | Валсартан, мг | | | | | |
|--|---------------|------|-----|-----|-----|-----|
| | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 | |
| Амлодипин, мг | 0 | 3,0 | 5,5 | 2,4 | 1,6 | 0,9 |
| | 2,5 | 8,0 | 2,3 | 5,4 | 2,4 | 3,9 |
| | 5 | 3,1 | 4,8 | 2,3 | 2,1 | 2,4 |
| | 10 | 10,3 | НП | НП | 9,0 | 95 |

НП = неприменимо

Средняя частота периферических отеков, средневзвешенная для всех доз, для комбинации амлодипин/валсартан составила 5,1%.

Дополнительная информация относительно отдельных компонентов

Побочные реакции, о которых сообщалось в связи с приемом индивидуально одного из компонентов (амлодипин или валсартан), следует считать потенциальными побочными реакциями при приеме препарата Эксфорж, даже если он не наблюдались в клинических испытаниях или в постмаркетинговый период.

Амлодипин.

Часто

Сонливость, головокружение, сердцебиение, боль в животе, тошнота, отек лодыжек.

Нечасто

Бессонница, изменения настроения (включая тревожность), депрессия, тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия, нарушения зрения (в том числе диплопия), шум в ушах, артериальная гипотензия, диспноэ, ринит, рвота, диспепсия, алопеция, пурпура, обесцвечивание кожи, гипергидроз, зуд,

экзантема, миалгия, мышечные судороги, боли, расстройство мочеиспускания, учащение мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боли в грудной клетке, общее недомогание, увеличение массы тела, уменьшение массы тела.

Редко

Спутанность сознания

Очень редко

Лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертензия, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, аритмии (включая брадикардию, желудочковая тахикардию, фибрилляцию предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов*, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, реакция фоточувствительности.

* В основном связано с холестаазом.

Были зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

Валсартан.

Не известно

Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня калия в сыворотке крови, увеличение значений показателей печеночной функции, включая повышение содержания сывороточного билирубина, почечная недостаточность, увеличение сывороточного креатинина, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Передозировка

В настоящее время нет сведений о передозировке Эксфоржа. Основным симптомом передозировки валсартана, вероятно, является выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может привести к нарастающей периферической вазодилатации и, вероятно, к рефлекторной тахикардии. Сообщали о значительной и потенциально пролонгированной системной гипотензии, вплоть до шока и фатального исхода.

Если препарат принят недавно, следует вызвать рвоту или промыть желудок. Всасывание амлодипина значительно снижается при применении активированного угля сразу же или в течение двух часов после приема амлодипина.

При клинически выраженной артериальной гипотензии, вызванной Эксфоржем, следует уложить больного с приподнятыми ногами, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функции сердца и дыхательной системы, ОЦК и количества выделяемой мочи. Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления может быть использован сосудосуживающий препарат при отсутствии противопоказаний для его назначения. Возможно введение глюконата кальция внутривенно для устранения эффектов блокады кальциевых каналов. Эффективность гемодиализа для удаления валсартана и амлодипина сомнительна.

Беременность, период грудного вскармливания, женщины и мужчины репродуктивного потенциала

Беременность

Как и другие препараты, напрямую воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), Эксфорж нельзя применять при беременности (см. раздел «Противопоказания»). Учитывая механизм действия антагонистов (блокаторов)

рецепторов ангиотензина II (БРА), не исключается риск для плода. Сообщалось о том, что применение иАПФ (специфический класс препаратов, действующих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) беременными женщинами во II и III триместрах может обусловить поражение и гибель плода. Кроме того, на основании имеющихся ретроспективных данных, применение иАПФ в III триместре связывают с потенциальным риском развития врожденных дефектов плода. Сообщалось о спонтанных выкидышах, маловодии и нарушениях функции почек у новорожденных, если беременная женщина непреднамеренно принимала валсартан.

Не существует адекватных клинических исследований с амлодипином у беременных женщин. Исследования на животных с амлодипином показали репродуктивную токсичность в дозе, в 8 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу 10 мг. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Если в процессе терапии установлена беременность, прием Эксфоржа необходимо немедленно прекратить.

Ассоциированный с заболеванием риск для матери и/или эмбриона/плода

Гипертензия в период беременности увеличивает риск преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов и осложнений при родах (например, необходимость кесарева сечения и послеродовые кровотечения). Гипертензия увеличивает для плода риск внутриутробной задержки роста и внутриутробной смерти.

Фетальный/неонатальный риск

Маловодие у беременных женщин, которые употребляли во втором и третьем триместрах беременности препараты, влияющие на РААС, может приводить к следующему: снижение функции почек плода, приводящее к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии плода, деформации скелета, включая гипоплазию черепа, гипотонию и смерть.

Если применение БРА было случайным, необходимо предусмотреть тщательный мониторинг плода.

Необходимо тщательно следить за гипотензией у младенцев, чьи матери принимали БРА в первом триместре.

Данные исследований на животных

Валсартан и амлодипин: В исследовании внутриутробного развития плода при пероральном приеме препарата у крыс с величиной доз 5:80 мг/кг/сутки, амлодипина:валсартана, 10:160 мг/кг/сутки амлодипина:валсартана и 20:320 мг/кг/сутки амлодипина:валсартана, связанные с лечением эффекты на мать и плод (задержка в развитии и изменения, обнаруженные на фоне тяжелой материнской токсичности) были отмечены с комбинацией высоких доз. Максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), в отношении эмбриофетальных эффектов составила 10:160 мг/кг/сутки амлодипина:валсартана. Эти дозы в 4,3 и 2,7 раз, соответственно, превышают системное воздействие у людей, получающих максимальную рекомендованную человеку дозу (10/320 мг/60 кг).

Валсартан: В исследовании эмбриофетального развития у мышей, крыс и кроликов фетотоксичность наблюдалась на фоне материнской токсичности у крыс при применении доз валсартан, равных 600 мг/кг/сутки, приблизительно в 6 раз превышающих максимальную рекомендованную человеку дозу из расчета мг/м² (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/сутки и пациента массой тела 60 кг), а у кроликов при дозах 10 мг/кг/сутки, что составляет приблизительно 0,6 максимальной рекомендованной человеку дозы из расчета мг/м² (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/сутки и пациента массой тела 60 кг). Отсутствуют свидетельства материнской токсичности или фетотоксичности у крыс до дозы 600 мг/кг/сутки, что приблизительно в 9 раз выше максимальной рекомендованной человеку дозы из расчета мг/м² (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/сутки и пациента массой тела 60 кг).

Амлодипин: Свидетельства тератогенности или эмбриофетотоксичности не были обнаружены, когда беременных крыс и кроликов лечили перорально амлодипина малеатом при дозах до 10 мг амлодипина/ кг/сутки во время их соответствующих периодов существенного органогенеза. Однако, величина помета была значительно снижена (примерно на 50%), а количество внутриутробных смертей было значительно повышено (примерно в 5 раз). Оказалось, что амлодипин удлинняет и период беременности, и продолжительность родов у крыс при этой дозе.

Грудное вскармливание

Не известно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. Сообщалось, что амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, получаемой младенцем, оценивалась в интерквартильном диапазоне от 3% до 7%, с максимумом 15%. Эффект амлодипина на младенцев не известен. Нет информации относительно применения Эксфоржа при грудном вскармливании, поэтому у кормящих матерей Эксфорж не рекомендуется, и предпочтительно назначение альтернативной терапии препаратами, у которых лучше изучен профиль безопасности при грудном вскармливании.

Женщины и мужчины репродуктивного потенциала

Как и другие препараты, напрямую воздействующие на РААС, Эксфорж нельзя применять женщинам, планирующим беременность. Врачи, прописывающие любые препараты, которые действуют на РААС, должны предупреждать женщину, планирующую беременность, о потенциальном риске для будущего ребенка при приеме этих препаратов.

Инфертильность

Нет информации об эффекте амлодипина или валсартана на фертильность человека. Исследования на крысах не показали каких-либо эффектов амлодипина или валсартана на фертильность.

Меры предосторожности

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови

У 0,4% пациентов с неосложненной артериальной гипертензией наблюдалась чрезмерная гипотензия. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой (с пониженным содержанием натрия и/или объемом, и получающих высокие дозы диуретиков), которые принимают блокаторы ангиотензин-рецепторов, может возникать симптоматическая гипотензия. Рекомендована коррекция этого состояния перед применением Эксфоржа или тщательное медицинское наблюдение в начале терапии.

При возникновении гипотензии при применении Эксфоржа пациента следует положить на спину и, если необходимо, провести внутривенную инфузию физиологического раствора. Лечение продолжать до стабилизации артериального давления.

Гиперкалиемия.

При одновременном назначении препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, лекарственных средств, содержащих калий, или других препаратов, которые могут повышать уровень калия (гепарин и др.) следует соблюдать осторожность и контролировать уровень калия в крови.

Отмена бета-блокаторов.

Амлодипин не является бета-блокатором и потому не защищает от опасности внезапной отмены бета-блокаторов, поэтому дозу бета-блокатора необходимо снижать постепенно.

Стеноз почечной артерии.

Следует с осторожностью применять Эксфорж для лечения гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии, стенозом единственной почки, поскольку у них может увеличиваться мочевина крови и креатинин сыворотки крови.

8252 - 2016

Трансплантация почки.

Опыт безопасного применения Эксфоржа у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Нарушение функции печени.

Валсартан выводится, главным образом, в неизменном состоянии с желчью, тогда как амлодипин интенсивно метаболизируется в печени. Особая осторожность необходима при применении Эксфоржа у пациентов с нарушением функции печени или обструктивными нарушениями желчевыводящих путей.

Нарушение функции почек.

Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Рекомендуется мониторинг уровней калия и креатинина при умеренно выраженной почечной недостаточности.

Одновременное применение Эксфоржа с алискиреном противопоказано у пациентов с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Противопоказания»).

Ангионевротический отек.

Сообщалось о случаях ангионевротического отека, в том числе отек гортани и голосовой щели, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, получавших валсартан; у некоторых из этих пациентов ранее развивался отек Квинке при приеме других лекарственных препаратов, в том числе иАПФ. Следует немедленно прекратить прием Эксфоржа пациентам, у которых развивается ангионевротический отек, и препарат не должен назначаться снова.

Первичный гиперальдостеронизм.

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует назначать антагонист ангиотензина II валсартан, так как их ренин-ангиотензин-альдостероновая система подвергнута влиянию основного заболевания.

Сердечная недостаточность/постинфарктное состояние.

В длительном, плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) применение амлодипина у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III – IV по NYHA) неишемического характера ассоциировалось с повышением частоты развития отека легких несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте ухудшения сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, должны использоваться с осторожностью у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, т.к. могут повысить риск развития сердечно-сосудистых событий и смертность.

Следствием ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут стать нарушения почечной функции у восприимчивых людей. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, почечная функция которых может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лечение иАПФ и БРА было связано с олигурией и/или прогрессивной азотемией и (редко) с острой почечной недостаточностью и/или смертью. Оценка пациентов с сердечной недостаточностью или в постинфарктном состоянии всегда должна включать анализ почечной функции.

Пациенты с острым инфарктом миокарда.

После начала лечения амлодипином или увеличения его дозировки может ухудшиться течение стенокардии или инфаркта миокарда, особенно у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца.

Пациенты со стенозом аортального и митрального клапана, обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Как и при лечении другими вазодилататорами, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам со стенозом митрального или аортального клапана, или

при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. С осторожностью следует применять препарат при нестабильной стенокардии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что совместное применение иАПФ, БРА или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). В связи с этим не рекомендуется осуществлять двойную блокаду РААС путем комбинированного применения иАПФ, БРА или алискирена (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»). В случаях, когда двойная блокада является абсолютно необходимой, ее допускается осуществлять только под контролем специалистов на фоне частого контроля функции почек, уровня электролитов и артериального давления. У пациентов с диабетической нефропатией нельзя совместно применять иАПФ и БРА.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

Исследования относительно влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с потенциально опасными механизмами не проводились. Однако пациенты, у которых возникает головокружение или ощущение слабости после приема препарата, должны воздерживаться от управления автотранспортом и работы с потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Взаимодействия, имеющие отношение к амлодипину

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Назначение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется из-за повышения биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что приведет к повышению гипотензивного эффекта.

Симвастатин

Одновременная продолжительная терапия 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к 77%-ому увеличению концентрации симвастатина в сравнении с приемом одного симвастатина. Рекомендуется ограничить дозу симвастатина до 20 мг в день у пациентов, находящихся на лечении амлодипином.

Дантролен (инфузия)

В экспериментах на животных жизнеугрожающая фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс развивались на фоне гиперкалиемии после назначения верапамила и дантролена внутривенно. Из-за риска гиперкалиемии рекомендовано избегать назначения блокаторов кальциевых каналов у пациентов, у которых возможно развитие злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме с ингибиторами СYP3A4

Одновременное назначение 180 г дилтиазема в день с 5 мг амлодипина у больных пожилого возраста с гипертензией приводит к увеличению эффекта амлодипина в 1,6 раз. Однако более мощные ингибиторы СYP3A4 (напр. кетконазол, итраконазол, ритонавир) могут увеличивать концентрацию амлодипина в плазме в большей степени, чем дилтиазем, что может потребовать мониторинг АД и коррекцию дозы лекарственного средства.

Индукторы СYP3A4 (противосудорожные препараты (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный)

Необходим клинический мониторинг с возможной коррекцией дозы амлодипина в ходе совместного применения с индуктором и после прекращения его употребления.

Другие лекарственные средства

В клинических исследованиях амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина и циклоспорина.

Взаимодействия, имеющие отношение к валсартану

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) антагонистами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном: одновременное применение БРА, в том числе валсартана, с другими лекарственными средствами, влияющими на РААС, связано с увеличением числа случаев гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек по сравнению с монотерапией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) одновременное применение алискирена с иАПФ или БРА противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления (см. также разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Одновременный прием не рекомендован

Препараты лития

При одновременном применении иАПФ или БРА с препаратами лития наблюдалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и появление токсических эффектов. Если существует необходимость совместного приема данных лекарственных средств, необходим тщательный мониторинг сывороточных концентраций лития. Если мочегонное средство также используется, можно предположить увеличение риска токсичности лития при применении Эксфоржа.

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, заменители соли, содержащие калий и другие вещества, которые могут повышать уровень калия.

Совместное применение с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями поваренной соли, лекарственными средствами, содержащими калий, либо с другими препаратами, которые могут увеличить уровень калия (напр., гепарин), может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Следует соблюдать осторожность и часто контролировать уровень калия в случае необходимости совместного введения данных препаратов.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (> 3 г/сут) и неселективные НПВП. Одновременное назначение БРА и НПВП может привести к уменьшению антигипертензивного эффекта. Кроме того, одновременный прием БРА и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек и увеличению в сыворотке крови калия. Рекомендуется контроль функции почек в начале лечения, а также адекватная гидратация пациента.

Транспортеры

Одновременный прием ингибиторов транспортеров обратного захвата (рифампин, циклоспорин) или эффлюксных транспортеров (ритонавир) может усиливать действие валсартана.

Двойная блокада РААС при применении БРА, ингибиторов АПФ или алискирена

Данные клинических исследований показали, что по сравнению с режимом применения одного лекарственного средства, воздействующего на систему РААС, двойная блокада РААС при комбинированном применении иАПФ, БРА или алискирена сопровождается более высокой частотой нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия,

8252 - 2016

ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность) (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Другие лекарственные средства

При монотерапии валсартаном не установлены клинически значимые лекарственные взаимодействия со следующими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Взаимодействия, общие для комбинации

Исследования совместного использования Эксфорж и других лекарственных средств не проводились.

Необходимо учитывать при совместном приеме

Другие антигипертензивные средства

Часто используемые антигипертензивные препараты (например, альфа-блокаторы, диуретики) и другие лекарственные средства, которые могут привести к нежелательному гипотензивному эффекту (например, трициклические антидепрессанты, альфа-блокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы) могут увеличивать антигипертензивный эффект комбинации.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эксфорж содержит два антигипертензивных компонента с дополнительными механизмами контроля давления у пациентов с артериальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, а валсартан к классу антагонистов ангиотензина II. Комбинация этих компонентов имеет аддитивный антигипертензивный эффект, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждый из них в отдельности.

Амлодипин

Амлодипин ингибирует трансмембранное проникновение ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, что обуславливает уменьшение периферического сосудистого сопротивления и приводит к снижению артериального давления. Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается по дигидропиридиновым и негидропиридиновым местам связи. Сократительные процессы в сердечной мышце и гладких мышц сосудов зависят от прохождения внеклеточного кальция в клетки через специфические ионные каналы.

После введения терапевтических доз пациентам с эссенциальной гипертензией амлодипин вызывает вазодилатацию, что приводит к снижению артериального давления в положениях лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается существенным изменением скорости сердечных сокращений или уровней катехоламинов в плазме при продолжительном дозировании.

Эффект коррелирует с концентрациями в плазме у молодых и пожилых пациентов.

Амлодипин не изменяет функцию синусно-предсердного узла или предсердно-желудочковой проводимости у здоровых животных или человека. В клинических исследованиях, в которых амлодипин применяли в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией, изменений показателей электрокардиограммы не было отмечено.

Амлодипин изучался у пациентов со стенокардией напряжения, вазоспастической стенокардией и ишемической болезнью сердца, которая была подтверждена ангиографически.

Исследование ALLHAT, в котором изучалась сравнительная эффективность монотерапии амлодипином (2,5-10 мг/сут), лизиноприлом (10-40 мг/сут) или хлорталидоном (12,5-25 мг/сут) у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией при наличии факторов риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе,

8252 - 2016

продемонстрировало отсутствие достоверных отличий во влиянии на смертность от сердечно-сосудистых причин или инфаркт миокарда среди пациентов, принимавших амлодипин или хлорталидон. В группе пациентов, принимавших амлодипин, по сравнению с группой пациентов, принимавших хлорталидон, была достоверно выше частота развития сердечной недостаточности. Тем не менее, достоверных различий по влиянию на смертность от различных причин между пациентами, принимавшими амлодипин и хлорталидон, не выявлено.

Валсартан

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенным для приема внутрь. Он действует выборочно на рецепторы подтипа AT₁, являющиеся ответственными за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT₁-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT₂-рецепторы, что уравнивает эффект AT₁-рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной активности агониста относительно AT₁-рецепторов и имеет намного большее (приблизительно в 20000 раз) сродство с AT₁-рецепторами, чем с AT₂-рецепторами.

Валсартан не угнетает АПФ, известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не наблюдается никаких побочных эффектов, обусловленных брадикинином. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивался с иАПФ, частота случаев сухого кашля была значительно меньшей ($P < 0,05$) у пациентов, которые лечились валсартаном, чем у пациентов, которые принимали иАПФ (2,6% по сравнению с 7,9% соответственно). У пациентов, которые раньше лечились иАПФ, развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком – в 19% случаев, в то время как в группе больных, которые получали лечение иАПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ($P < 0,05$). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые, как известно, играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Назначение препарата пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после назначения внутрь разовой дозы препарата начало антигипертензивной активности отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение артериального давления достигается в пределах 4 – 6 часов.

Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При условии регулярного применения препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается на протяжении 2–4 недель и удерживается на достигнутом уровне в ходе продолжительной терапии. Внезапная отмена валсартана не приводит к возобновлению гипертензии или к другим побочным клиническим явлениям.

Установлено, что валсартан значительно снижает частоту госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ФК II-IV по NYHA). Более значимый эффект достигался у пациентов, которые не получали иАПФ или бета-блокаторы. Также установлено, что валсартан снижал сердечно-сосудистую смертность у клинически стабильных пациентов с патологией левого желудочка или левожелудочковой дисфункцией после инфаркта миокарда.

Валсартан/амлодипин

Более 1400 пациентов с гипертензией применяли Эксфорж 1 раз в сутки в двух плацебо-контролируемых исследованиях. Антигипертензивный эффект однократной дозы препарата длился приблизительно 24 часа.

Эксфорж (амлодипина бесилат/валсартан) изучался в двух плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с гипертензией и диастолическим давлением ≥ 95 мм рт.ст. и < 110 мм рт.ст. В первой стадии исследования (начальное артериальное давление 153/99 мм

рт.ст.) Эксфорж в дозах 5/80 мг, 5/160 мг и 5/320 мг снижал артериальное давление на 20/23/14 – 16 мм рт.ст. в сравнении с 7/7 мм рт.ст. для плацебо.

Во второй стадии исследования (начальное артериальное давление 157/99 мм рт.ст.) Эксфорж в дозах 10/160 мг и 10/320 мг снижал артериальное давление на 28/18 – 19 мм рт.ст. в сравнении с 13/9 мм рт.ст. для плацебо.

В мультицентровом, рандомизированном, двойном-слепом, активно контролируемом исследовании в параллельных группах установлена нормализация артериального давления (до установления диастолическим давлением < 90 мм рт.ст. в конце испытания) у 75% пациентов, которые принимали 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана, у 62% пациентов, которые принимали 5 мг/160 мг амлодипина/валсартана, в сравнении с 53% пациентов, которые принимали 160 мг валсартана. Добавление 10 мг и 5 мг амлодипина обеспечивало дополнительное снижение систолического/диастолического давления на 6/4,8 мм рт.ст. и 3,9/2,9 мм рт.ст. соответственно в сравнении с пациентами, которые принимали только 160 мг валсартана.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом активно контролируемом исследовании в параллельных группах установлена нормализация артериального давления (до установления диастолическим давлением < 90 мм рт.ст. в конце испытания) у 78% пациентов, которые принимали 10 мг/160 мг амлодипина/валсартана, в сравнении с 67% пациентов, которые продолжали принимать только 10 мг амлодипина. Добавление 160 мг валсартана обуславливало дополнительное снижение систолического/диастолического давления на 2,9/2,1 мм рт.ст. по сравнению с пациентами, которые применяли только 10 мг амлодипина.

Эксфорж изучался в активно контролируемом исследовании у 130 пациентов, больных эссенциальной гипертензией, с диастолическим давлением \geq 110 мм рт.ст. и < 120 мм рт.ст. В этом исследовании (первоначальное артериальное давление составило 171/113 мм рт.ст.) титрование Эксфоржа от 5мг/160 мг до 10 мг/160 мг привело к снижению артериального давления в положении сидя на 36/29 мм рт.ст. в сравнении с 32/28 мм рт.ст. при титровании препарата лизиноприл/гидрохлортиазид от 10мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

В двух долгосрочных исследованиях было доказано, что эффект Эксфоржа сохранялся более одного года. Внезапная отмена препарата не приводила к быстрому повышению артериального давления.

У пациентов, у которых артериальное давление адекватно контролируется амлодипином, при неприемлемых отеках комбинированная терапия может обеспечить аналогичный контроль артериального давления при уменьшении отеков.

Прочее: двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Применение комбинации иАПФ с БРА оценивалось в рамках двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

Исследование ONTARGET выполняли с участием пациентов, у которых в анамнезе отмечались сердечно-сосудистые заболевания или заболевания сосудов головного мозга, либо сахарный диабет 2 типа с признаками поражения органов-мишеней. В исследование VA NEPHRON-D включали пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не выявили значимого положительного эффекта на почечные и/или сердечно-сосудистые конечные показатели и смертность, и в то же время, по сравнению с монотерапией наблюдался рост риска развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или артериальной гипотензии. Учитывая сходство их фармакодинамических свойств, эти результаты также являются актуальными для других иАПФ и БРА.

В связи с этим у пациентов с диабетической нефропатией нельзя совместно применять иАПФ и БРА.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было спланировано для оценки пользы от добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или БРА у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа с хронической почечной недостаточностью и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных явлений. Численные показатели частоты сердечно-сосудистой смертности и инсульта были больше в группе алискирена, чем в группе плацебо, также в группе алискирена по сравнению с группой плацебо чаще наблюдались представляющие интерес нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек).

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание. После приема внутрь терапевтических доз амлодипина пик концентрации его в плазме достигается на протяжении 6–12 часов. Абсолютная биодоступность составляет от 64% до 80%. Пища существенно не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях амлодипина *in vitro* доказано, что приблизительно 97,5% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы. Амлодипин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Биотрансформация. Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение. Выведение амлодипина из плазмы двухфазное, с полупериодом выведения приблизительно 30 – 50 часов. Равновесные уровни в плазме достигаются после постоянного введения на протяжении 7 – 8 дней. 10% начального амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

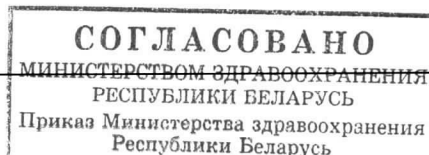
Валсартан

Всасывание. После приема препарата внутрь пик концентрации валсартана в плазме достигается на протяжении 2 – 4 часов. Средняя величина абсолютной биодоступности препарата составляет 23%. Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер (время полувыведения $T_{1/2\alpha} < 1$ часа и $T_{1/2\beta}$ приблизительно 9 часов). Пища снижает фармакологическую активность валсартана приблизительно на 40%, а пик концентрации в плазме (C_{\max}) – на 50%, хотя через 8 часов после приема концентрация валсартана в плазме одинакова для группы, которая принимала препарат натощак, и группы пациентов, которые принимали препарат после еды. Снижение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Равновесный объем распределения валсартана после внутривенного введения составляет приблизительно 17 л, что указывает на то, что валсартан распределяется в тканях не интенсивно. Валсартан прочно связывается с белками плазмы (94 – 97%), главным образом, с сывороточным альбумином.

Биотрансформация. Валсартан в значительной мере не трансформируется, поскольку только 20% дозы переходит в метаболиты. В плазме в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана) идентифицирован гидроксиметаболит, который фармакологически неактивен.

Выведение. Валсартан выводится, главным образом, в неизменном состоянии с калом (приблизительно 83% от дозы) и мочой (около 13% от дозы). После внутривенного введения клиренс валсартана в плазме составляет приблизительно 2 л/ч, а его ренальный клиренс – приблизительно 0,62 л/ч (приблизительно 30% от общего клиренса). Период полувыведения валсартана – 6 часов.



8252 - 2016

Валсартан/Амлодипин

После перорального применения Эксфоржа пик концентраций в плазме валсартана и амлодипина достигается за 3 и 6 – 8 ч, соответственно. Скорость и степень всасывания Эксфоржа эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушения функции почек существенным образом не влияют на фармакокинетику амлодипина. Отсутствует реальная корреляция между состоянием функции почек (измеряют по клиренсу креатинина) и экспозицией (определяют по AUC) при применении валсартана у пациентов с нарушениями функции почек разной степени. Поэтому пациенты со слабыми и умеренными нарушениями функции почек принимают обычную начальную дозу.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью снижается клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40 – 60%. У пациентов со слабыми и умеренными хроническими заболеваниями печени экспозиция (определенная по значениям AUC) валсартана, в среднем, вдвое превышает таковую у здоровых добровольцев (отобраны по возрасту, полу и массе тела). У пациентов с заболеваниями печени при назначении препарата следует соблюдать осторожность.

Срок годности

3 года. *Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке!*

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке, в защищенном от влаги, недоступном для детей месте.

Упаковка:

Блистер по 14 таблеток, по 1 блистеру в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению. Материал первичной упаковки: плёнка ПВХ/ПВДХ – алюминиевая фольга.

Блистер по 14 таблеток, по 2 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению. Материал первичной упаковки: фольга ПА/алюминий/ПВХ – алюминиевая фольга.

Категория отпуска: по рецепту.

Производитель: Siegfried Barbera S.L. / Зигфрид Барбера С.Л., Испания для Новartis Фарма АГ, Швейцария.

Адрес: Ронда де Санта Мария 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Испания.

При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 360 03 65 или по электронной почте на адрес drugsafety.cis@novartis.com