

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата **ЭКСФОРЖ Н** **(EXFORGE Н[®])**

Состав

Действующие вещества: амлодипина бесилат, валсартан, гидрохлортиазид (НСТ);
1 таблетка содержит амлодипина бесилат 6,94 мг, что соответствует содержанию амлодипина 5 мг, валсартана 160 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг, или амлодипина бесилат 13,87 мг, что соответствует содержанию амлодипина 10 мг, валсартана 160 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг.

Вспомогательные вещества: ядро таблетки - целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;
оболочка – гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк; железа оксид желтый (Е172) и железа оксид красный (Е172) (только для таблеток с содержанием амлодипина 10 мг).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонисты ангиотензина II, простые, в комбинации с производными дигидропиридина и тиазидными диуретиками. Код АТС С09D Х01.

Показания

Лечение эссенциальной гипертензии в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, у которых артериальное давление адекватно контролируется комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида (НСТ), применяемых как три отдельных препарата, или как два препарата, один из которых является комбинированным.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим сульфонидам, производным дигидропиридина или к любому вспомогательному веществу.
- Беременность.
- Поскольку в состав препарата входит гидрохлортиазид, препарат Эксфорж Н противопоказан пациентам с анурией.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1.73 м²) и применение во время прохождения диализа.
- Печеночная недостаточность, билиарный цирроз или холестаза.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, и симптоматическая гиперурикемия.
- Сопутствующее применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) – в том числе валсартана – или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с алискиреном у пациентов с диабетом 2 типа.

Способ применения и дозы

Дозировка

Рекомендуемая доза препарата Эксфорж Н - одна таблетка в сутки. Пациенты, у которых артериальное давление адекватно не контролируется двухкомпонентной терапией, могут сразу переходить на комбинированную терапию препаратом Эксфорж Н.

Для удобства пациенты, принимающие валсартан, амлодипин и гидрохлортиазид в виде отдельных лекарственных форм, могут переходить на Эксфорж Н, который содержит те же компоненты в виде комбинации в одной лекарственной форме. Пациенты, испытывающие дозопредельные побочные реакции при применении любой комбинации из двух компонентов препарата Эксфорж Н, может переходить на Эксфорж Н, содержащий меньшую дозировку этого компонента, для достижения аналогичного снижения артериального давления.

Дозировку можно увеличить через две недели. Максимальный антигипертензивный эффект препарата Эксфорж Н достигается через две недели после изменения дозы.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции почек

Поскольку в состав препарата входит гидрохлортиазид, препарат Эксфорж Н противопоказан пациентам с анурией и с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73 м²). Тиазидные диуретики неэффективны как монотерапия при тяжелом нарушении функции почек (СКФ < 30 мл/мин), но могут быть полезны для таких пациентов, если они применяются с осторожностью в комбинации с петлевым диуретиком. Для пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени

Поскольку в состав препарата входят валсартан, гидрохлортиазид и амлодипин, препарат Эксфорж Н противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Эксфорж Н следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени или обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. Необходимо рассмотреть применение минимальной дозы амлодипина. Минимальная дозировка препарата Эксфорж Н содержит 5 мг амлодипина. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью без холестаза, максимальная рекомендуемая доза составляет 80 мг валсартана и поэтому Эксфорж Н не подходит для этой группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Регулировка начальной дозы для пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется. Необходимо рассмотреть применение минимальной дозы амлодипина. Минимальная дозировка препарата Эксфорж Н содержит 5 мг амлодипина.

Способ применения

Эксфорж Н можно применять независимо от приема пищи. Таблетки следует запивать водой.

Побочные реакции

Информация по Эксфорж Н

Профиль безопасности препарата Эксфорж Н, представленный ниже, основан на данных клинических исследований по применению Эксфоржа Н и на известном профиле безопасности отдельных компонентов.

Безопасность Эксфоржа Н оценивалась при применении максимальных доз (10 мг/320 мг/25 мг) в одном контролируемом клиническом исследовании с участием 2271 пациента, из которых 582 получали валсартан в комбинации с амлодипином и гидрохлортиазидом. При терапии именно препаратом Эксфорж Н не наблюдалось новых побочных реакций,

кроме тех, которые уже известны, и были связаны с отдельными монотерапиями. В ходе длительного лечения не наблюдалось дополнительных рисков, кроме тех, что были выявлены ранее. В целом, Эксфорж Н хорошо переносился вне зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности. Отклонения лабораторных показателей, наблюдавшиеся при применении комбинации компонентов, входящих в Эксфорж Н, были незначительными и соответствовали фармакологическому механизму действия при монотерапии отдельными компонентами. Валсартан, который входит в состав трёхкомпонентной комбинации, ослаблял гипокалиемическое действие гидрохлортиазида.

Дополнительная информация по отдельным компонентам.

Побочные реакции, о которых ранее сообщалось в связи с одним из отдельных компонентов, могут возникать и при применении препарата Эксфорж Н, даже если они не наблюдались в базовом клиническом исследовании.

Амлодипин

Так как клинические исследования амлодипина проводились в разных условиях, частоту возникновения побочных реакций, которые наблюдались в ходе клинических исследований лекарственного средства, нельзя непосредственно сравнивать с частотой возникновения этих реакций в клинических исследованиях другого лекарственного средства, а также она не может отражать частоту возникновения побочных реакций на практике.

Побочные реакции, о которых сообщалось в связи с монотерапией амлодипином, вне зависимости от их взаимосвязи с исследуемым препаратом, были следующими:

Кровь и лимфатическая система: очень редко – тромбоцитопения, лейкоцитопения;

Со стороны иммунной системы: очень редко – аллергические реакции;

Нарушение обмена веществ: очень редко – гипергликемия;

Со стороны психики: иногда – бессонница, изменения настроения, в том числе тревога.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, сонливость, головокружение; иногда – тремор, гипестезия, дисгевзия, парестезия, синкопе, очень редко – периферическая нейропатия, гипертония.

Со стороны органов зрения: иногда – нарушение зрения, диплопия;

Нарушения со стороны сердца: часто - учащенное сердцебиение, очень редко –аритмия, брадикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудистой системы: часто-приливы крови; иногда- гипотензия; очень редко – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: иногда - диспноз, ринит; очень редко – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто- боль в животе, тошнота; иногда- рвота, диспепсия, сухость во рту, запор, диарея; очень редко – панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит, желтуха.

Кожа и подкожная ткань: иногда – алопеция, гипергидроз, зуд, высыпание, пурпуры; очень редко – ангионевротический отек, крапивница, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Скелетно-мышечная система: иногда – боль в спине, спазмы мышц, миалгия, артралгия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: иногда – нарушение мочеиспускания, ночная полиурия, поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: иногда- эректильная дисфункция, гинекомастия.

Со стороны организма в целом / по месту применения: часто – отек, утомляемость; иногда- астения, боль, недомогание, боль в грудной клетке.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: иногда – уменьшение массы тела, увеличение массы тела; очень редко – повышение уровней ферментов печени (холестаза).

Валсартан

Ниже перечислены побочные реакции (ПР), указанные по классам систем органов и частотой о которых сообщалось при назначении для лечения гипертонии на основании клинических исследований, опыта пострегистрационного применения и лабораторных исследований.

Для всех ПР, о которых сообщалось на основании опыта пострегистрационного применения и лабораторных исследований, невозможно установить частоту их возникновения, и, поэтому, частота возникновения этих ПР указана как «неизвестно».

Кровь и лимфатическая система: неизвестно – снижение уровня гемоглобина, снижение уровня гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения;

Со стороны иммунной системы: неизвестно – повышенная чувствительность, в том числе сывороточная болезнь

Нарушение обмена веществ: неизвестно – повышение уровня калия в сыворотке крови;

Со стороны органов слуха: иногда – вертиго;

Нарушения со стороны сосудистой системы: неизвестно – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы: иногда - кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: иногда - боль в желудке

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестно – повышение уровней ферментов печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови.

Кожа и подкожная ткань: неизвестно – зуд, буллезный дерматит, высыпание, ангионевротический отек отек.

Скелетно-мышечная система: неизвестно – миалгия.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: неизвестно – почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

Со стороны организма в целом / по месту применения: иногда – утомляемость.

Так же следующие побочные реакции наблюдались в ходе клинических исследований у пациентов с гипертонией, вне зависимости от взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством: *бессонница, снижение полового влечения, фарингит, ринит, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.*

Гидрохлортиазид

На протяжении многих лет гидрохлортиазид применяется в широкой практике, часто в более высоких дозах, чем те, которые содержатся в препарате Эксфорж Н.

Сообщалось о следующих дополнительных побочных реакциях, которые наблюдались у пациентов, в ходе лечения отдельно тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид:

Кровь и лимфатическая система: редко – тромбоцитопения, иногда сопровождаемая пурпурой, очень редко – лейкопения, агранулоцитоз, недостаточность костного мозга, гемолитическая анемия, неизвестно – апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко – реакции повышенной чувствительности - дыхательная недостаточность, в том числе пневмонит и отёк лёгких.

Нарушение обмена веществ: очень часто - (в основном при высоких дозах) гипокалиемия, повышение уровня липидов в крови; часто - гипонатриемия, гипомагниемия и гиперурикемия; редко- гиперкальциемия, гипергликемия, гликозурия и ухудшение диабетического метаболического состояния; очень редко - гипохлоремический алкалоз.

Со стороны нервной системы: редко – головная боль, головокружение, нарушение сна, депрессия и парестезия.

Со стороны органов зрения: редко – нарушение зрения, особенно в первые несколько недель лечения, неизвестно – острая закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны сердца: редко-аритмия.

Нарушения со стороны сосудистой системы: часто - ортостатическая гипотензия, которая может обостряться при употреблении алкоголя, обезболивающих и седативных средств.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - снижение аппетита, легкая тошнота и рвота; редко – неприятные ощущения в желудке, запор, диарея; очень редко - панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – холестаз, желтуха.

Кожа и подкожная ткань: часто - крапивница и другие виды высыпаний; редко - реакция фоточувствительности; очень редко - некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной формы красной волчанки; очень редко - мультиформная эритема

Скелетно-мышечная система: неизвестно – спазмы мышц.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: неизвестно – острая почечная недостаточность, почечная дисфункция.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: часто – импотенция.

Со стороны организма в целом / по месту применения: неизвестно – лихорадка, астения.

Передозировка

Нет данных о передозировке препарата Эксфорж Н. Основным симптомом передозировки валсартана - возможна выраженная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может приводить к выраженной вазодилатации периферических сосудов и, возможно, к рефлекторной тахикардии. При применении амлодипина сообщалось о выраженной и потенциально пролонгированной системной гипотензии, включая шок с фатальным исходом.

Передозировка амлодипина может приводить к выраженному расширению периферических кровеносных сосудов и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и потенциально пролонгированной системной гипотензии вплоть до развития шока с летальным исходом. Клинически значимая гипотензия при передозировке амлодипина требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг функции сердца и дыхательной системы, приподнятое положение конечностей, контроль объема циркулирующей жидкости и диуреза.

Сосудосуживающие средства могут помочь восстановить тонус сосудов и артериальное давление, при условии, что нет противопоказаний к их применению. Если после приёма препарата прошло немного времени, следует рассмотреть вопрос об индукции рвоты или промывании желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или через два часа после приёма амлодипина значительно уменьшало его абсорбцию.

В ликвидации последствий блокады кальциевых каналов может быть полезным внутривенное введение глюконата кальция.

Маловероятно, что валсартан и амлодипин выводятся при гемодиализе, тогда как клиренс гидрохлортиазида достигается с помощью диализа.

Применение в период репродуктивного возраста, беременности и кормления грудью.

Фертильность.

Женщины репродуктивного возраста

Как любое другое лекарственное средство, воздействующее непосредственно на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат Эксфорж Н не следует применять женщинам, планирующим беременность. Врачам, которые назначают любые препараты, воздействующие на РААС, должны проинформировать женщин репродуктивного возраста о потенциальном риске применения этих препаратов в период беременности.

Беременность

Как любое другое лекарственное средство, воздействующее непосредственно на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат Эксфорж Н не следует применять в период беременности (см. раздел Противопоказания). Механизм действия

антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) не исключает риск для плода. Сообщалось, что применение ингибиторов АПФ у беременных женщин в течение второго и третьего триместров вызывало увечье и гибель развивающегося плода. Кроме того, ретроспективные данные указывают на связь между применением ингибиторов АПФ и потенциальным риском возникновения врождённых пороков развития.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Сообщалось о самопроизвольных абортах, олигогидрамнионе и почечной дисфункции у новорожденных в тех случаях, когда беременные женщины по неосторожности принимали валсартан.

Нет достаточных клинических данных по применению амлодипина у беременных женщин. В исследованиях на животных при дозах в 8 раз превышающих 10 мг максимальную рекомендуемую дозу у людей наблюдалась репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Внутриутробная экспозиция тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, ассоциируется с фетальной и неонатальной желтухой или тромбоцитопенией, а также может быть связана с другими побочными реакциями, которые наблюдались у взрослых.

Если во время терапии диагностирована беременность, лечение препаратом Эксфорж Н следует немедленно прекратить.

Кормление грудью

Нет информации относительно применения валсартана и/или амлодипина в период кормления грудью. Гидрохлортиазид экскретируется в грудное молоко. Поэтому применение Эксфоржа Н не рекомендуется в период кормления грудью.

Фертильность

Информация о влиянии амлодипина, валсартана или гидрохлортиазида на репродуктивную функцию у людей отсутствует.

Дети

Эксфорж Н не рекомендуется к применению у пациентов в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности.

Особенности применения

Пациенты с дефицитом натрия и дегидратацией

Выраженная гипотензия, включая ортостатическую гипотензию, наблюдалась у 1,7% пациентов, принимавших максимальную дозу препарата Эксфорж Н (10 мг/320 мг/25 мг) по сравнению с 1,8% пациентов, принимавших валсартан / гидрохлортиазид (320 мг / 25 мг), 0,4% пациентов, принимавших амлодипин / валсартан (10 мг/320 мг) и 0,2% пациентов, принимавших гидрохлортиазид / амлодипин (25 мг/10 мг) в контролируемых исследованиях с участием пациентов с умеренной или тяжелой неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с активированной системой ренин-ангиотензин (пациенты с дефицитом солей и / или дегидратацией, получающих диуретики в высоких дозах), которые применяют антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), может возникать симптоматическая артериальная гипотензия.

Рекомендовано корректировать такое состояние перед применением препарата Эксфорж Н или пристально наблюдать за пациентом в начале лечения.

Если при применении препарата Эксфорж Н возникает выраженная артериальная гипотензия, пациента следует положить на спину и, если необходимо, внутривенно инфузионно ввести физиологический раствор. Лечение можно продолжать после стабилизации артериального давления.

Нарушение функции почек

Поскольку в состав препарата входит гидрохлортиазид, Эксфорж Н следует применять с осторожностью у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин).

Сообщалось о развитии азотемии у пациентов с хроническими заболеваниями почек при лечении тиазидными диуретиками. Тиазидные диуретики неэффективны как монотерапия при тяжёлом нарушении функции почек (СКФ < 30 мл/мин), но могут быть полезны, если они применяются с осторожностью в комбинации с петлевым диуретиком даже у пациентов с СКФ < 30 мл/мин. Для пациентов с нарушением функции почек от лёгкой до умеренной степени коррекция дозы препарата Эксфорж Н не требуется.

Следует избегать применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) – в том числе валсартана – или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с алискиреном у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) (см. раздел Взаимодействия, подраздел Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)).

Стеноз почечной артерии

Эксфорж Н следует с осторожностью применять для лечения гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, так как у таких пациентов могут повышаться уровни мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови.

Трансплантация почки

В настоящее время нет опыта относительно безопасности применения препарата Эксфорж Н у пациентов, которым недавно проведено трансплантацию почки.

Нарушение функции печени

Валсартан в основном выводится в неизменённом виде с желчью, тогда как амлодипин активно метаболизируется в печени. Поскольку в состав препарата входят валсартан, гидрохлортиазид и амлодипин, препарат Эксфорж Н следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени или обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью без холестаза, максимальная рекомендуемая доза составляет 80 мг валсартана, поэтому Эксфорж Н не подходит для этой группы пациентов.

Ангионевротический отек

У пациентов, проходящих лечение валсартаном, сообщалось о развитии ангионевротического отёка, в том числе об отеке гортани и голосовой щели, что вызывало обструкцию верхних дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка. У некоторых из этих пациентов уже наблюдались случаи развития ангионевротического отёка при приёме других лекарственных средств, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Если у пациента развивается ангионевротический отёк, приём препарата Эксфорж Н следует немедленно прекратить и больше не возобновлять.

Сердечная недостаточность/ пациенты перенесшие инфаркт миокарда

В общем, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV степень по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)) блокаторы кальциевых каналов, в том числе и амлодипин, следует применять с осторожностью. Пациенты, у которых функция почек может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, (напр., пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью) лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II приводит к олигурии и/или к прогрессирующей азотемии, а в редких случаях к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. Оценка пациентов с сердечной недостаточностью

или пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, всегда должна включать оценку функции почек.

Пациенты с острым инфарктом миокарда

После начала приёма или увеличения дозы амлодипина может обостриться стенокардия или развиться инфаркт миокарда, особенно у пациентов с обструктивным заболеванием коронарных артерий.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, с особой осторожностью назначают препарат пациентам со стенозом аортального и митрального клапанов или с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Изменение уровней электролитов в сыворотке крови

Гидрохлортиазид.

Следует с осторожностью относиться к совместному применению с калийсодержащими добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут повышать уровни калия (гепарин и др.), так как оно может привести к развитию гиперкалиемии. Сообщалось о развитии гипокалиемии или об обострении уже существующей гипокалиемии при лечении тиазидными диуретиками. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью у пациентов с сильной потерей калия, вызванной, например, нефропатией, сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек. Если гипокалиемия сопровождается клиническими признаками (напр., мышечная слабость, парез или изменения ЭКГ), применение препарата Эксфорж Н следует прекратить. Лечение тиазидами следует начинать только после коррекции гипокалиемии или уже существующей гипонатриемии. Периодически следует проверять уровни калия и магния в сыворотке крови. Всех пациентов, принимающих тиазидные диуретики, следует периодически проверять на наличие дисбаланса электролитов, в особенности калия.

Сообщалось о развитии гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза или об обострении уже существующей гипонатриемии при лечении тиазидными диуретиками. Также отмечалась гипонатриемия, сопровождаемая неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Рекомендуются регулярно контролировать концентрации натрия в сыворотке крови.

Амлодипин – Валсартан – Гидрохлортиазид.

В контролируемом исследовании применения препарата Эксфорж Н у пациентов с умеренной и тяжёлой гипертензией частота возникновения гипокалиемии (уровень калия в сыворотке крови $< 3,5$ мЭкв/л) в любое время после начала исследования с максимальной дозой препарата Эксфорж Н (10/320/25 мг) составляла 9,9% в сравнении с 24,5% с гидрохлортиазидом/амлодипином (25/10 мг), 6,6% с валсартаном/гидрохлортиазидом (320/25 мг) и 2,7% с амлодипином/валсартаном (10/320 мг). По одному пациенту (0,2%) в группах Эксфоржа Н и гидрохлортиазида/амлодипина прекратили терапию из-за развития нежелательного явления - гипокалиемии. Частота возникновения гиперкалиемии (уровень калия в сыворотке крови $> 5,7$ мЭкв/л) составляла 0,4% с препаратом Эксфорж Н в сравнении с 0,2-0,7% с двухкомпонентными терапиями.

В контролируемом исследовании применения препарата Эксфорж Н нейтрализующие эффекты валсартана 320 мг и гидрохлортиазида 25 мг на уровни калия в сыворотке крови были практически сбалансированными у многих пациентов. Однако у некоторых пациентов влияние одного компонента преобладало над другим. Периодически через определённые интервалы времени следует проверять уровни электролитов в сыворотке крови, чтобы определить возможный электролитный дисбаланс.

Системная красная волчанка

Сообщалось, что тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, обостряют или активируют течение системной красной волчанки.

Другие нарушения метаболизма

Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровни холестерина и триглицеридов.

Как и другие тиазидные диуретики, гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, что вызвано снижением клиренса мочевой кислоты, и может привести к развитию или обострить гиперурикемию, а также способствовать развитию подагры у восприимчивых пациентов.

Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Так как гидрохлортиазид может повышать концентрации кальция в сыворотке крови, его следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная неподдающаяся коррекции посредством отмены тиазидов гиперкальциемия или уровень кальция ≥ 12 мг/дл могут свидетельствовать о сопутствующем гиперкальциемическом процессе, не связанном с тиазидами. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией, проходящих длительную терапию тиазидами, наблюдались патологические изменения в паращитовидной железе. В случае развития гиперкальциемии, необходимо проведение дальнейшей диагностики.

Общие реакции

Возникновение реакций гиперчувствительности к гидрохлортиазиду более вероятно у пациентов с аллергией и астмой.

Острая закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид, как производное сульфонида, ассоциируется с идиосинкразической реакцией, результатом которой является острая обратимая миопия и острая закрытоугольная глаукома. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения или боль в глазах и обычно появляются в период от нескольких часов до одной недели с момента начала лечения. Нелеченая острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой утрате зрения.

В первую очередь необходимо как можно скорее прекратить приём гидрохлортиазида. В случае если внутриглазное давление не поддаётся контролю, следует рассмотреть необходимость немедленного медицинского или хирургического вмешательства. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфонидамид или пенициллин в анамнезе.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

Следует проявлять осторожность при сопутствующем применении блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II), в том числе валсартана, с другими лекарственными средствами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему, такими как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или алискирен (см. раздел Взаимодействия, подраздел Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)).

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста в возрасте 65 лет и старше коррекция начальной дозы препарата не требуется.

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

Исследования по влиянию на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами не проводились. При управлении автотранспортными средствами следует помнить, что возможно возникновение головокружения или усталости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Валсартан-гидрохлортиазид

Следующие лекарственные взаимодействия при применении препарата Эксфорж НСТ могут возникнуть из-за содержания в нем обоих компонентов (валсартана и/или гидрохлортиазида):

Литий: Сообщалось об обратимом повышении сывороточной концентрации лития и проявлении токсичности при совместном применении лития с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или тиазидами. Поскольку тиазиды снижают почечный клиренс, риск токсичности лития, предположительно, может возрастать при применении Эксфорж Н. Следовательно, рекомендуется тщательный мониторинг сывороточных концентраций лития при совместном применении.

Амлодипин

Следующие возможные лекарственные взаимодействия могут возникнуть из-за содержания амлодипина в препарате Эксфорж Н:

Симвастатин: Сопутствующее применение многократных доз по 10 мг амлодипина и по 80 мг симвастатина приводило к 77% повышению экспозиции симвастатина в сравнении с отдельным применением симвастатина. Рекомендуется ограничить суточную дозу симвастатина до 20 мг у пациентов, принимающих амлодипин.

Ингибиторы СYP3A4: Сопутствующее применение 180 мг суточной дозы дилтиазема с 5 мг амлодипина у пациентов с гипертензией приводило к 1,6-кратному повышению системной экспозиции амлодипина. Однако сильные ингибиторы СYP3A4 (напр., кетконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрации амлодипина в плазме крови значительно сильнее, чем дилтиазем. Поэтому, следует проявлять осторожность при сопутствующем применении амлодипина и ингибиторов СYP3A4.

Грейпфрутовый сок: При совместном применении с грейпфрутовым соком экспозиция амлодипина может увеличиться в связи с ингибированием СYP3A4. Тем не менее, совместное применение 240 мл грейпфрутового сока с однократной пероральной дозой амлодипина 10 мг у 20 здоровых добровольцев не оказало значительного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Индукторы СYP3A4: Информация относительно количественного влияния индукторов СYP3A4 на амлодипин отсутствует. При сопутствующем применении амлодипина с индукторами СYP3A4 следует наблюдать за наличием адекватного клинического эффекта. При монотерапии амлодипин безопасно применялся с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, нитратами пролонгированного действия, сублингвальным нитроглицерином, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, Маалоксом® (гель гидроксида алюминия, гидроксид магния и симетикон), циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками и пероральными гипогликемическими лекарственными средствами.

Валсартан

Следующие возможные лекарственные взаимодействия могут возникнуть из-за содержания валсартана в препарате Эксфорж Н:

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАII), ингибиторов АПФ или алискирена: Сопутствующее применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАII), в том числе валсартана, с другими средствами, которые действуют на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), ассоциируется с повышенной частотой возникновения гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек в сравнении с монотерапией. Рекомендуется наблюдать за артериальным давлением, функцией почек и балансом электролитов у пациентов, проходящих лечение препаратом Эксфорж Н и другими лекарственными средствами, которые влияют на РАС (см. раздел Особенности применения).

Следует избегать сопутствующего применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАII) – в том числе валсартана – или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) (см. раздел Особенности применения).

Сопутствующее применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАII) – в том числе валсартана – или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано у пациентов с диабетом 2 типа (см. раздел Противопоказания).

Калий: При совместном применении с калийсодержащими добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут повышать уровни калия (гепарин и др.) следует проявлять осторожность и регулярно контролировать уровни калия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2): При одновременном применении НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект антагонистов ангиотензина II. Кроме того, у пациентов пожилого возраста и пациентов с дегидратацией (включая тех, кто проходит терапию тиазидными диуретиками) или у пациентов с нарушением функции почек сопутствующее применение антагонистов ангиотензина II и НПВП может повышать риск ухудшения функции почек. Поэтому, в начале лечения или в случае изменения режима лечения у пациентов, одновременно принимающих валсартан и НПВП, рекомендуется наблюдать за функцией почек.

Переносчики: Результаты *in vitro* исследования на тканях человеческой печени показали, что валсартан является субстратом переносчика печёночного захвата OATP1B1 и переносчика печёночного оттока MRP2. Сопутствующее применение ингибиторов переносчика захвата (рифампицин, циклоспорин) или переносчика оттока (ритонавир) может повышать системную экспозицию валсартана.

При монотерапии валсартаном не наблюдалось клинически значимых взаимодействий со следующими веществами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Гидрохлортиазид

Следующие возможные лекарственные взаимодействия могут возникнуть из-за содержания гидрохлортиазида в препарате Эксфорж Н:

Другие антигипертензивные препараты: Тиазиды усиливают антигипертензивное действие других антигипертензивных препаратов (напр., гуанетидина, метилдопы, бета-блокаторов, сосудорасширяющих средств, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАII) и прямых ингибиторов ренина [ПИР]).

Миорелаксанты: Тиазиды, включая гидрохлортиазид, усиливают действие миорелаксантов, таких как производные кураре.

Лекарственные препараты, влияющие на уровень калия в сыворотке крови: Гипокалиемический эффект диуретиков может усиливаться при сопутствующем применении калийуретических диуретиков, кортикостероидов, адренкортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина G, производных салициловой кислоты или антиаритмических средств (см. раздел Особенности применения).

Лекарственные препараты, влияющие на уровень натрия в сыворотке крови: Гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться при сопутствующем применении таких лекарственных препаратов, как антидепрессанты, нейролептики, противоэпилептические средства и т.д. При длительном применении этих лекарственных препаратов следует проявлять осторожность (см. раздел Особенности применения).

Противодиабетические средства: Тиазиды могут изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы инсулина или перорального противодиабетического препарата.

Гликозиды наперстянки: Тиазид-индуцированная гипокалиемия или гипомagneмия могут возникать как нежелательные эффекты, способствующие развитию дигиталис-индуцированной сердечной аритмии (см. раздел Особенности применения).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: Сопутствующее применение НПВП (напр., производные салициловой кислоты, индометацин) может ослабить диуретическое и антигипертензивное действие тиазидного компонента препарата Эксфорж Н. Сопутствующая гиповолемия может вызвать острую почечную недостаточность.

Аллопуринол: Сопутствующее применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлортиазид) может повышать частоту возникновения реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Амантадин: Сопутствующее применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлортиазид) может повышать риск развития нежелательных эффектов, присущих амантадину.

Противоопухолевые средства (напр., циклофосфамид, метотрексат): Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может снижать почечную экскрецию цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивный эффект.

Антихолинергические средства: Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден) могут повышать биодоступность диуретиков тиазидного типа, очевидно, по причине снижения желудочно-кишечной подвижности и скорости эвакуации содержимого желудка. И, напротив, ожидается, что прокинетики, такие как цисаприд, могут снижать биодоступность диуретиков тиазидного типа.

Ионообменные смолы: Холестирамин и колестипол повышают всасывание тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид. Однако разделение режима дозирования гидрохлортиазида и смол, таким образом, чтобы принимать гидрохлортиазид не менее чем за 4 часа до или через 4-6 часов после приёма смол, потенциально может минимизировать взаимодействие.

Витамин D: Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с витамином D или солями кальция может усиливать повышение уровня кальция в сыворотке крови.

Циклоспорин: Сопутствующая терапия с циклоспорином может усиливать риск развития гиперурикемии и осложнений подагрического типа.

Соли кальция: Сопутствующее применение диуретиков тиазидного типа может вызвать гиперкальциемию посредством усиления канальцевой реабсорбции кальция.

Диазоксид: Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Метилдопа: В литературе упоминаются отдельные сообщения о развитии гемолитической анемии при сопутствующем применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Алкоголь, барбитураты и наркотические вещества: Сопутствующее применение тиазидных диуретиков с алкоголем, барбитуратами и наркотическими веществами может усилить ортостатическую гипотензию.

Прессорные амины: Гидрохлортиазид может снижать ответ на такие прессорные амины, как норадреналин. Клиническая значимость данного эффекта не определена и недостаточна для того, чтобы отказываться от их использования.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

В состав Эксфоржа Н входит три антигипертензивных средства с дополняющими друг друга механизмами для контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, валсартан - к классу антагонистов ангиотензина II, а гидрохлортиазид - к классу тиазидных диуретиков. Комбинация этих трех компонентов характеризуется взаимодополняющим антигипертензивным действием.

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав Эксфоржа Н, ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в мышцы сердца и гладкие мышцы сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина происходит путем прямого релаксирующего действия на гладкие мышцы сосудов, вызывая снижение резистентности периферических сосудов и давления крови. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается как с дигидропиридиновыми, так и с не-дигидропиридиновыми центрами связывания. Процесс сокращения сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависит от движения экстрацеллюлярных ионов кальция в эти клетки по специфическим ионным каналам.

После применения пациентами с гипертензией в терапевтических дозах амлодипин вызывает вазодилатацию, что приводит к снижению давления крови в положении лежа и стоя. Такое снижение давления крови не сопровождается выраженными изменениями частоты сердечных сокращений или уровней катехоламинов в плазме крови при длительном применении. Концентрации в плазме крови соотносятся с эффектом, как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста. У пациентов с гипертензией и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к снижению резистентности почечных сосудов и повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока, без изменения фильтрационной фракции или протеинурии.

Также, как и при применении других блокаторов кальциевых каналов, приём амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка вызывал изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке (или при кардиостимуляции): в общем, отмечалось небольшое повышение сердечного индекса без значительного влияния на нарастание давления /падение температуры (dP/dt) или на конечное диастолическое давление или объём в левом желудочке. Гемодинамические исследования у интактных животных и людей показали, что применение амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами у людей.

Амлодипин не изменяет функцию синусно-предсердного узла или предсердно-желудочковую проводимость у интактных животных и людей. В клинических исследованиях при применении амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией не наблюдалось нежелательных изменений параметров электрокардиограммы.

Амлодипин исследовался у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

Валсартан

Валсартан является активным при пероральном применении, мощным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II. Валсартан действует селективно на подтип AT₁ рецепторов, отвечающих за известные эффекты ангиотензина II. Применение валсартана пациентами с артериальной гипертензией сопровождается снижением давления крови без влияния на скорость пульса.

У большинства пациентов после приема внутрь однократной дозы начало гипотензивного эффекта начинается в течение 2 часов, а максимальное снижение давления крови достигается в течение 4 – 6 часов. Антигипертензивный эффект длится в течение 24 часов после применения препарата. При повторном применении максимальное снижение давления крови (при всех режимах дозирования) достигается, как правило, в течение 2 – 4 недель.

Гидрохлортиазид

Местом действия тиазидных диуретиков являются преимущественно дистальные извитые канальцы почек. Подтверждено, что в корковом слое почек существуют рецепторы, обладающие высоким сродством к тиазидам, которые являются основным центром связывания для тиазидных диуретиков и ингибирования транспорта NaCl в дистальные отделы извитых канальцев почек. Механизм действия тиазидов заключается в ингибировании переносчиков Na⁺Cl⁻, возможно путем конкуренции за центры Cl⁻, тем самым действуя на механизмы реабсорбции электролитов: непосредственно усиливая экскрецию натрия и хлора до примерно эквивалентной степени, и, опосредованно, благодаря мочегонному эффекту, снижая объем плазмы с последующим повышением активности ренина в плазме крови, секреции альдостерона и выведением калия с мочой, а также снижением калия в сыворотке крови.

Фармакокинетика

Линейность

Амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид демонстрируют линейную фармакокинетику.

Амлодипин

Абсорбция. После перорального применения в терапевтических дозах амлодипина отдельно, максимальная концентрация в плазме крови достигалась через 6 – 12 часов. Абсолютная биодоступность составляла от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения составляет около 21 л / кг. В исследованиях *in vitro* амлодипина показано, что примерно 97,5% препарата находящегося в циркулирующей крови, связывается с белками плазмы крови.

Распределение. Объем распределения составляет около 21 л / кг. В исследованиях *in vitro* амлодипина показано, что примерно 97,5% препарата находящегося в циркулирующей крови, связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация/Метаболизм. Амлодипин активно (примерно 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение Амлодипин выводится из плазмы крови двухфазно, с конечным периодом полувыведения около 30 - 50 часов. Уровни равновесного состояния в плазме достигаются после постоянного применения в течение 7 - 8 дней. 10% исходного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

Валсартан

Абсорбция. После перорального применения валсартана отдельно, его максимальные концентрации достигаются через 2 – 4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. Прием пищи снижает экспозицию (как определено по AUC) валсартана

примерно на 40%, а максимальную концентрацию в плазме крови ($C_{\text{макс}}$) - примерно на 50%, хотя примерно через 8 часов после применения концентрация валсартана является подобной в группах приема препарата натощак и после еды. Однако такое уменьшение показателя AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять независимо от приема пищи.

Распределение. Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет примерно 17 литров, указывая на то, что валсартан не распределяется экстенсивно в тканях. Валсартан активно связывается с белками сыворотки крови (94 - 97%), главным образом с альбуминами сыворотки крови.

Биотрансформация/Метаболизм. Валсартан не трансформируется в значительной степени, поскольку лишь примерно 20% дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит был идентифицирован в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивный.

Выведение. Валсартан показал многоэкспозиционную кинетику распада ($t_{1/2\alpha} < 1\text{h}$ and $t_{1/2\beta}$ около 9 h). Валсартан выводится преимущественно с калом (примерно 83% дозы) и мочой (примерно 13% дозы), главным образом в виде неизмененного препарата. После внутривенного введения клиренс валсартана составляет около 2 л / ч, а почечный клиренс - 0,62 л / ч (примерно 30% от общего клиренса). Период полувыведения валсартана – 6 часов.

Гидрохлортиазид

Абсорбция. Абсорбция гидрохлортиазида после перорального применения происходит быстро ($T_{\text{макс}}$ примерно 2 часа). Повышение среднего AUC является линейным и пропорциональным дозе при применении в терапевтическом диапазоне доз. Не наблюдается изменений кинетики гидрохлортиазида при повторном применении, а кумуляция является минимальной при приеме один раз в сутки. При одновременном приеме с пищей отмечалось как повышение, так и снижение системной доступности гидрохлортиазида по сравнению с состоянием натощак. Выраженность этих эффектов незначительна и имеет небольшую клиническую значимость. Абсолютная биодоступность гидрохлортиазида составляет 70% после перорального применения.

Распределение. Очевидный объем распределения составляет 4 - 8 л / кг. Гидрохлортиазид в циркулирующей крови связывается с белками плазмы крови (40 - 70%), главным образом с альбуминами сыворотки крови. Гидрохлортиазид также накапливается в эритроцитах, где его уровни в 1,8 раза превышают уровни в плазме крови.

Биотрансформация/Метаболизм. Гидрохлортиазид выводится в неизмененном виде.

Выведение. Более 95% абсорбированной дозы выводится в неизмененном виде с мочой. Почечный клиренс состоит из пассивной фильтрации и активной секреции в почечных канальцах. Период полувыведения - 6-15 часов.

Амлодипин / валсартан / гидрохлортиазид

После перорального применения препарата Эксфорж Н здоровыми взрослыми добровольцами в плазме крови максимальные концентрации амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида достигались в течение 6 - 8 часов, 3 часов и 2 часов, соответственно. Скорость и объем абсорбции амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида при применении препарата Эксфорж Н аналогичны показателям при применении компонентов как отдельных препаратов.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Время до достижения максимальной концентрации амлодипина подобно у молодых и пожилых пациентов. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, вызывая повышение показателя площади под кривой (AUC) и периода полувыведения. Системная экспозиция валсартана несколько выше у пациентов пожилого возраста по сравнению с младшими пациентами, но это не имеет клинической значимости. Ограниченные данные показывают, что системный клиренс

гидрохлортиазида понижен как у здоровых лиц пожилого возраста, так и у пациентов пожилого возраста с гипертензией по сравнению с младшими здоровыми добровольцами. Поскольку три компонента препарата одинаково хорошо переносятся у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста, рекомендован обычный режим дозирования.

Нарушение функции почек. Нарушение функции почек не влияет существенным образом на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось для препарата, почечный клиренс которого составляет всего 30% от общего плазменного клиренса, не наблюдалось взаимосвязи между функцией почек и системной экспозицией валсартана. Поэтому пациенты с нарушениями функции почек от легкой до умеренной степени тяжести могут применять препарат в обычной начальной дозе. В случае нарушения функции почек средние максимальные уровни гидрохлортиазида в плазме крови и значения AUC повышены, а скорость выведения с мочой снижена. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени наблюдалось 3-кратное возрастание AUC гидрохлортиазида. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдалось 8-кратное возрастание AUC. Эксфорж Н противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек, анурией или пациентам на диализе.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению показателя AUC приблизительно на 40 - 60%. В среднем, у пациентов с хроническими заболеваниями легкой и умеренной степени тяжести экспозиция (определено по показателю AUC) валсартана в два раза выше, чем у взрослых добровольцев (сгруппированных по возрасту, полу и весу). С осторожностью следует назначать препарат пациентам с заболеваниями печени.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства:

Таблетки 5 мг/160 мг/12, 5 мг - овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенными краями, с оттиском «NVR» с одной стороны и «VCL» - с другой;

Таблетки 10 мг/160 мг/12, 5 мг - овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, со скошенными краями, с оттиском «NVR» с одной стороны и «VDL» - с другой.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере; по 1 или 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Novartis Farmaceutica S.A. / Новартис Фармасьютика С.А.

Местонахождение

Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain /

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

Держатель регистрационного сертификата

Novartis Pharma AG / Новартис Фарма АГ.

Местонахождение

Lichstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland / Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария.