ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕКСФОРЖ

(EXFORGE®)

Склад:

діючі речовини: амлодипіну бесилат та валсартан;

1 таблетка містить амлодипіну бесилату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін основу 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесилату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін основу 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесилату 13,87 мг у перерахуванні на амлодипін основу 10 мг та 160 мг валсартану;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; кросповідон, тип А; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; макрогол 4000; тальк; гіпромелоза, тип заміщення 2910 (3 мПа·с); титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172) – лише для таблеток 10 мг/160 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг/80 мг: темно-жовті, округлої форми, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями, з написом «NVR» з одного боку та «NV» – з іншого;

таблетки 5 мг/160 мг: темно-жовті, овальні, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями, з написом «NVR» з одного боку та «ECE» – з іншого;

таблетки 10 мг/160 мг: світло-жовті, овальні, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями, з написом «NVR» з одного боку та «UIC» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Код АТХ C09D B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ексфорж містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів має адитивний антигіпертензивний ефект та знижує артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Амлодипін

Амлодипін інгібує трансмембранне проникнення іонів кальцію в гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну обумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується в дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Процеси скорочення серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію в клітини цих органів через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичних доз пацієнтам з артеріальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положеннях пацієнта лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною швидкості серцевих скорочень або рівнів катехоламінів у плазмі при тривалому застосуванні.

Ефект корелює з концентраціями в плазмі у молодих і літніх пацієнтів.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною функцією нирок терапевтичні дози амлодипіну призводять до зниження ренального судинного опору і підвищення рівня гломерулярної фільтрації, а також ефективного ниркового потоку плазми без змін фракції, що фільтрується, або протеїнурії.

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

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності у здорових тварин або людини. У клінічних дослідженнях, в яких амлодипін застосовували в комбінації з бета-блокаторами, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або стенокардією змін показників електрокардіограми не було відзначено.

Застосування пацієнтам з артеріальною гіпертензією

Рандомізоване подвійно сліпе дослідження захворюваності і смертності – Дослідження антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії попередження серцевого нападу [Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial] (ALLHAT) – проведено з метою порівняння нових методів терапії: застосування амлодипіну у дозі 2,5–10 мг на добу (блокатора кальцієвих каналів) або лізиноприлу у дозі 10–40 мг на добу (інгібітору АПФ) як першої лінії терапії у порівнянні із застосуванням тіазидного діуретика хлорталідону у дозі 12,5–25 мг на добу при легкій та помірній артеріальній гіпертензії.

Було рандомізовано загалом 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 років з

подальшим спостереженням в середньому протягом 4,9 року. У кожного пацієнта був хоча б один додатковий фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда чи інсульт в анамнезі (> 6 місяців до включення у дослідження) або документально підтверджене інше захворювання серцево-судинної системи з ознаками атеросклерозу (загалом 51,5 %), цукровий діабет II типу (36,1 %), концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності < 35 мг/дл, або < 0,906 ммоль/л (11,6 %), гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за допомогою електрокардіографії чи ехокардіографії (20,9 %), куріння на момент включення у дослідження (21,9 %).

Первинною кінцевою точкою були ішемічна хвороба серця з летальним наслідком або нелетальний інфаркт міокарда. Значущих відмінностей у первинній кінцевій точці при порівнянні терапії амлодипіном та хлорталідоном не спостерігалося: відношення ризиків (ВР) становило 0,98, 95 % ДІ (0,90–1,07), p = 0,65. Серед вторинних кінцевих точок кількість випадків розвитку серцевої недостатності (компонент композитної кінцевої точки впливу на серцево-судинну систему) була значущо більшою в групі застосування амлодипіну у порівнянні з групою застосування хлорталідону (10,2 % у порівнянні з 7,7 %, ВР = 1,38, 95% ДІ (1,25–1,52), p < 0,001). Однак не було відмічено значущих відмінностей за показником смертності з усіх причин між групами застосування амлодипіну та хлорталідону, ВР = 0,96, 95 % ДІ (0,89–1,02), p = 0,20.

Валсартан

Валсартан є активним, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1, які є рідко поширеними і відповідають за ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT_1-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT_2-рецептори, що врівноважує ефект AT_1-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста AT_1-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1-рецепторами, ніж з AT_2-рецепторами.

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

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

У більшості пацієнтів після призначення внутрішньо разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4–6 годин.

Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення артеріальної гіпертензії або до інших побічних клінічних явищ.

Встановлено, що валсартан значно знижує рівень госпіталізації пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (NYHA класу II–IY). Більш значущий ефект досягався у пацієнтів, які не отримували інгібітори АПФ або бета-блокатори. Також встановлено, що валсартан знижував серцево-судинну смертність у клінічно стабільних пацієнтів з патологією лівого шлуночка або лівошлуночковою дисфункцією після інфаркту міокарда.

Інші дослідження: подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET – Глобальне дослідження, що триває, зі встановлення кінцевих точок при застосуванні телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial]) та (VA NEPHRON-D – Дослідження нефропатії при цукровому діабеті, спонсовано Міністерством зі справ ветеранів [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) вивчали застосування комбінації інгібітору АПФ та АРА.

Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням або цукровим діабетом II типу з підтвердженим ураженням органів-мішеней в анамнезі. Дослідження VA NEPHRON-D проводилося за участю пацієнтів з цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

У даних дослідженнях при порівнянні з монотерапією не було виявлено значущих позитивних відмінностей щодо впливу на нирки та/або серцево-судинну систему та смертність, тоді як був встановлений підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії. З огляду на подібність фармакокінетичних властивостей, дані результати також релевантні для інших інгібіторів АПФ та АРА.

Таким чином, не слід сумісно застосовувати інгібітори АПФ та АРА пацієнтам із діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Дослідження зі встановленням кінцевих точок серцево-судинних захворювань та хвороби нирок при застосуванні аліскірену у хворих на цукровий діабет II типу [Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints]) – дослідження, метою якого було виявлення користі додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ чи АРА у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічною хворобою нирок, серцево-судинним захворюванням чи поєднанням останніх. Дослідження було припинено на ранній стадії через підвищений ризик виникнення ускладнень терапії. Смерть з причини серцево-судинної патології та інсульти чисельно були більш частими у групі застосування аліскірену, ніж у групі плацебо, при цьому у групі застосування аліскірену порівняно з групою плацебо також більш часто повідомлялося про розвиток небажаних явищ та серйозних небажаних явищ особливого значення (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок).

Валсартан/амлодипін

Комбінація амлодипіну і валсартану забезпечує дозозалежне адитивне зниження артеріального тиску у всьому інтервалі терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому разової дози комбінації зберігається протягом 24 годин.

Більше ніж 1400 пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосовували Ексфорж 1 раз на добу у двох плацебо-контрольованих дослідженнях.

Ексфорж вивчався у ході двох плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів з неускладненою есенціальною гіпертензією легкого або помірного ступеня (середній діастолічний тиск в сидячому положенні ≥ 95 та < 110 мм рт. ст.).

Виключалися пацієнти з високим ризиком серцево-судинних порушень: серцевою недостатністю, цукровим діабетом I типу і слабо контрольованим цукровим діабетом II типу, наявністю в анамнезі інфаркту міокарда або інсульту протягом одного року.

У мультицентровому рандомізованому подвійно сліпому активно контрольованому дослідженні в паралельних групах встановлено нормалізацію артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролювався належним чином монотерапією валсартаном у дозі 160 мг. Артеріальний тиск нормалізувався у 75 % пацієнтів, які застосовували 10 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, у 62 % пацієнтів, які застосовували 5 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, порівняно з 53 % пацієнтів, які застосовували 160 мг валсартану. Додавання 10 мг та 5 мг амлодипіну обумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 6/4,8 мм рт. ст. і 3,9/2,9 мм рт. ст. відповідно порівняно з такими при застосовуванні тільки 160 мг валсартану.

У мультицентровому рандомізованому подвійно сліпому активно контрольованому дослідженні в паралельних групах встановлено нормалізацію артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролювався належним чином монотерапією амлодипіном у дозі 10 мг. Артеріальний тиск нормалізувався у 78 % пацієнтів, які застосовували 10 мг/160 мг амлодипіну/валсартану, порівняно з 67 % пацієнтів, які продовжували застосовувати тільки 10 мг амлодипіну. Додавання 160 мг валсартану зумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 2,9/2,1 мм рт. ст. порівняно з такими при застосовуванні тільки 10 мг амлодипіну.

Ексфорж вивчався в активно контрольованому дослідженні за участю 130 пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, з середнім діастолічним тиском у положенні сидячи ≥ 110 мм рт. ст. і < 120 мм рт. ст. У цьому дослідженні (початковий артеріальний тиск 171/113 мм рт. ст.) застосування Ексфоржу у дозі від 5 мг/160 мг до 10 мг/160 мг знижувало сталий артеріальний тиск на 36/29 мм рт. ст. порівняно з 32/28 мм рт. ст. при застосуванні лізиноприлу/гідрохлоротіазиду у дозі 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.

У двох довготривалих дослідженнях було доведено, що ефект Ексфоржу зберігався більше одного року. Раптова відміна препарату не призводила до швидкого підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється амлодипіном, при неприйнятних набряках комбінована терапія може забезпечити аналогічний контроль артеріального тиску зі зменшенням набряків.

Вік, стать, расова приналежність та індекс маси тіла (≥ 30 кг/м^2, < 30 кг/м^2) пацієнта не впливали на клінічну відповідь при застосуванні Ексфоржу.

Дослідження Ексфоржу за участю пацієнтів інших популяцій, крім хворих на артеріальну гіпертензію, не проводилися. Існують дослідження валсартану за участю пацієнтів із серцевою недостатністю та у постінфарктному періоді. Проведено дослідження амлодипіну за участю пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та

ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця.

Фармакокінетика.

Лінійність.

Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.

Амлодипін.

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

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. У дослідженнях амлодипіну *in vitro* доведено, що в пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, приблизно 97,5 % циркулюючого препарату зв'язується з білками плазми.

Біотрансформація. Амлодипін інтенсивно (приблизно 90 %) метаболізується в печінці до неактивних метаболітів.

Виведення. Виведення амлодипіну з плазми двофазне, з періодом напіввиведення приблизно 30–50 годин. Рівноважні рівні в плазмі досягаються після постійного застосування протягом 7–8 днів. 10 % початкового амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Валсартан

Всмоктування. Після прийому препарату всередину C_{max} валсартану в плазмі досягається протягом 2–4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Їжа знижує експозицію валсартану, як показує AUC (концентрація в плазмі – час), приблизно на
40 %, а C_{max} – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану в плазмі однакова у пацієнтів, які приймали препарат натще, і пацієнтів, які приймали препарат після їди. Зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.

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

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

Виведення. Для валсартану характерна багатоекспоненціальна кінетика виведення (час напіввиведення $T_{1/2a} < 1$ години і $T_{1/2b}$ приблизно 9 годин). Валсартан виводиться головним чином в незміненому стані з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (близько 13 % дози). Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану в плазмі становить приблизно 2 л/год, а його ренальний кліренс – приблизно 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Валсартан/амлодипін

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

Особливі популяції

Діти

Дані про фармакокінетику препарату у дітей відсутні.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

Ниркова недостатність

Порушення функції нирок істотно не впливають на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося для сполуки, нирковий кліренс якої становить лише 30 % загального плазмового кліренсу, кореляції між станом функції нирок і системною експозицією валсартану не відзначалося.

Порушення функції печінки

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз.
- Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан,

або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).
- Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжка гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Міжлікарські взаємодії

Дослідження міжлікарських взаємодій препарату Ексфорж з іншими лікарськими засобами не проводились.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інші гіпотензивні препарати

Часто застосовувані гіпотензивні препарати (наприклад альфа-блокатори, діуретики) та інші лікарські засоби, які можуть викликати появу гіпотензивних небажаних явищ (наприклад трициклічні антидепресанти, альфа-блокатори, що застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози), можуть посилювати гіпотензивну дію комбінації.
Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Супутнє застосування не рекомендоване

Грейпфрут або грейпфрутовий сік

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

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інгібітори CYP3A4

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

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

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

рифампіцину, *Hypericum perforatum*).

Симвастатин

Багаторазове застосування 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням тільки симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг для пацієнтів, що застосовують амлодипін.

Дантролен (інфузії)

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

Такролімус

Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном. Щоб уникнути токсичності такролімусу, застосування амлодипіну пацієнтам, які лікуються такролімусом, потребує моніторингу рівня такролімусу в крові та, за необхідності, коригування дози такролімусу.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інші

У ході клінічних досліджень амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину або циклоспорину.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Супутнє застосування не рекомендоване

Літій

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан, відзначалося оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і його токсичності. Супутнє застосування валсартану і літію не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації необхідне, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові. Ризик підвищення токсичності літію може бути надалі підвищений при сумісному застосуванні з Ексфоржем та діуретиками.

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

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

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), в тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота (> 3 г/день) і неселективні НПЗП

При супутньому застосуванні антагоністів ангіотензину II і НПЗП можливе послаблення гіпотензивної дії. Також супутнє застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗП може підвищувати ризик погіршення ниркових функцій та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендується контролювати стан функції нирок, а також забезпечувати належний рівень рідини в організмі пацієнта.

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

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

Подвійна блокада РААС з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном

Результати клінічних досліджень показали, що подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, АРА чи аліскірену призводить до збільшення частоти виникнення таких небажаних явищ, як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), у порівнянні з лікуванням одним лікарським засобом, що впливає на РААС. Тому супутнє застосування АРА – включаючи валсартан – або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).

Інші

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

Особливості застосування.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при лікуванні гіпертензивного кризу не встановлені.

Пацієнти з дефіцитом натрію і/або об’єму циркулюючої крові

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (0,4 %) спостерігалася надмірна гіпотензія при лікуванні Ексфоржем у рамках плацебо-контрольованих досліджень. У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиновою системою (зі зниженим вмістом натрію і/або об’ємом циркулюючої крові та у разі одержання високих доз діуретиків), які приймають блокатори рецепторів ангіотензину, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендована корекція цього стану перед застосуванням Ексфоржу або ретельне медичне спостереження на початку терапії.

У разі виникнення артеріальної гіпотензії при застосуванні Ексфоржу пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Після стабілізації артеріального тиску можна продовжити лікування.

Гіперкаліємія

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

Стеноз ниркової артерії

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

Трансплантація нирки

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

Порушення функції печінки

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

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

Порушення функції нирок

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

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).

Первинний гіперальдостеронізм

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

Ангіоневротичний набряк

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

Ангіоневротичний набряк кишечнику

Повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишечнику у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникають після відміни антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, застосування валсартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Серцева недостатність/стан після перенесеного інфаркту міокарда

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у чутливих пацієнтів можливі порушення функцій нирок. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких функції нирок можуть залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністів рецепторів ангіотензину спричиняло розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гострої ниркової недостатності та/або смерті. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану. Пацієнтам із серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда слід оцінювати функцію нирок.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE-2) амлодипіну в пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно з такою при застосуванні плацебо, однак не було значної різниці у появі чи погіршенні серцевої недостатності. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних випадків.

Стеноз аорти і мітрального клапана

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

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

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

Не вивчалось застосування препарату Ексфорж пацієнтам з іншими захворюваннями, крім артеріальної гіпертензії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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

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

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

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

Період годування груддю

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

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

Фертильність

Клінічні дослідження впливу на фертильність не проводилися.

Валсартан

Валсартан не спричиняв небажаних реакцій з боку репродуктивної системи у самців та самок щурів при пероральному застосуванні у дозах до 200 мг/кг на добу. Зазначена доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахунку на мг/м^2 (у розрахунках використовувалася доза 320 мг на добу для перорального прийому пацієнтом з масою тіла 60 кг).

Амлодипін

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

Максимальна добова доза – 1 таблетка Ексфоржу 5 мг/80 мг або 1 таблетка Ексфоржу 5 мг/160 мг, або 1 таблетка Ексфоржу 10 мг/160 мг (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану).

Дозування для окремих груп пацієнтів

Порушення функції нирок

Немає доступних клінічних даних щодо застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. У пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного ступеня рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.

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

Цукровий діабет

Супутнє застосування Ексфоржу з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

Порушення функції печінки

Препарат Ексфорж протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

З обережністю слід застосовувати Ексфорж пацієнтам з порушеннями функції печінки або обструктивними захворюваннями жовчних шляхів. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня без холестазу максимальна рекомендована доза становить 80 мг валсартану.

Рекомендації щодо дозування амлодипіну для пацієнтів з легким чи помірним порушенням функції печінки не розроблені. При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Показання») і порушенням функції печінки на амлодипін або Ексфорж необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Для літніх пацієнтів рекомендовані звичайні дозові схеми.

Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату пацієнтам літнього віку.

При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Показання») і порушенням функції печінки на амлодипін або Ексфорж необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.

Педіатрична популяція

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

Діти.

Дослідження лікування цим препаратом дітей (віком до 18 років) не проводилося. Тому до отримання більш повної інформації Ексфорж не рекомендується застосовувати для лікування дітей.

Передозування.

Симптоми

Дотепер відсутній досвід передозування Ексфоржу. Основним симптомом передозування валсартану, ймовірно, є виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призвести до наростаючої периферичної вазодилатації і, ймовірно, до рефлекторної тахікардії. Повідомляли про значну і потенційно пролонговану системну гіпотензію, включаючи шок з летальним наслідком, при застосуванні амлодипіну.

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

Лікування

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

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням Ексфоржу, вимагає активної підтримки стану серцево-судинної системи, включаючи частий контроль серцевої і дихальної функцій, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками, уваги до об'єму циркулюючої рідини і сечовипускання. Для відновлення судинного тонусу і артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальний препарат при відсутності протипоказань для його застосування. При стійкому зниженні артеріального тиску, яке є наслідком блокади кальцієвих каналів, може бути доцільним внутрішньовенне введення кальцію глюконату.

Виведення валсартану і амлодипіну за допомогою гемодіалізу малоймовірне.

Побічні реакції.

Безпека застосування Ексфоржу була оцінена у ході 5 контрольованих клінічних досліджень за участю 5175 пацієнтів, 2613 з яких отримували валсартан у комбінації з амлодипіном. Побічні реакції, що спостерігалися найбільш часто або були значними чи тяжкими: назофарингіти, грип, гіперчутливість, головний біль, непритомність, ортостатична гіпотензія, набряки, набряки м'яких тканин, набряки обличчя, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, астенія та припливи.

При оцінюванні частоти виникнення побічних реакцій використано такі критерії: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (частоту не можна оцінити за наявними даними).

Клас системи органів MedDRA	Побічна реакція	Частота		
		Ексфорж	Амлодипін	Валсартан
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	Часто	--	--
	Грип	Часто	--	--
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Зниження рівня гемоглобіну і гематокриту	--	--	Невідомо
	Лейкопенія	--	Дуже рідко	--
	Нейтропенія	--	--	Невідомо
	Тромбоцитопенія, інколи з пурпурою	--	Дуже рідко	Невідомо
Порушення з боку імунної системи	Гіперчутливість	Рідко	Дуже рідко	Не відомо
Порушення харчування та метаболізму	Гіперглікемія	--	Дуже рідко	--
	Гіпонатріємія	Нечасто	--	--
Порушення з боку психіки	Депресія	--	Нечасто	--
	Тривога	Рідко	--	--
	Безсоння / розлади сну	--	Нечасто	--
	Перепади настрою	--	Нечасто	--
	Сплутаність свідомості	--	Рідко	--

Порушення з боку нервової системи	Порушення координації	Нечасто	--	--
	Запаморочення	Нечасто	Часто	--
	Постуральне запаморочення	Нечасто	--	--
	Дисгевзія	--	Нечасто	--
	Екстрапірамідний синдром	--	Невідомо	--
	Головний біль	Часто	Часто	--
	Гіпертензія	--	Дуже рідко	--
	Парестезія	Нечасто	Нечасто	--
	Периферична невропатія, невропатія	--	Дуже рідко	--
	Сонливість	Нечасто	Часто	--
	Непритомність	--	Нечасто	--
	Тремор	--	Нечасто	--
	Гіпестезія	--	Нечасто	--
Порушення з боку органів зору	Порушення зору	Рідко	Нечасто	--
	Ослаблення зору	Нечасто	Нечасто	--
Порушення з боку органів слуху і лабіринту	Шум у вухах	Рідко	Нечасто	--
	Запаморочення	Нечасто	--	Нечасто
Порушення з боку серця	Відчуття серцебиття	Нечасто	Часто	--
	Непритомність	Рідко	--	--
	Тахікардія	Нечасто	--	--
	Аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь)	--	Дуже рідко	--
	Інфаркт міокарда	--	Дуже рідко	--
Порушення з боку судин	Гіперемія	--	Часто	--
	Гіпотонія	Рідко	Нечасто	--
	Ортостатична гіпотензія	Нечасто	--	--
	Васкуліт	--	Дуже рідко	Невідомо
Порушення з боку дихальної системи	Кашель	Нечасто	Дуже рідко	Дуже рідко
	Задишка	--	Нечасто	--
	Фаринголарингеальний біль	Нечасто	--	--
	Риніт	--	Нечасто	--
Гастроінтестинальні порушення	Абдомінальний дискомфорт та біль у верхніх ділянках живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Зміна ритму дефекації	--	Нечасто	--
	Запор	Нечасто	--	--
	Діарея	Нечасто	Нечасто	--
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто	--
	Диспепсія	--	Нечасто	--
	Гастрит	--	Дуже рідко	--
	Гіперплазія ясен	--	Дуже рідко	--
	Нудота	Нечасто	Часто	--
	Панкреатит	--	Дуже рідко	--
	Блювання	--	Нечасто	--
	Ангіоневротичний набряк кишечнику	--	--	Дуже рідко

Порушення з боку гепатобіліарної системи	Атипові проби функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну в крові	--	Дуже рідко*	Невідомо
	Гепатит	--	Дуже рідко	--
	Внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця	--	Дуже рідко	--
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Алопеція	--	Нечасто	--
	Ангіоневротичний набряк	--	Дуже рідко	Невідомо
	Бульозний дерматит	--	--	Невідомо
	Еритема	Нечасто	--	--
	Мультиформна еритема	--	Дуже рідко	--
	Екзантема	Рідко	Нечасто	--
	Гіпергідроз	Рідко	Нечасто	--
	Світлочутливість	--	Нечасто	--
	Свербіж	Рідко	Нечасто	Невідомо
	Пурпура	--	Нечасто	--
	Висип	Нечасто	Нечасто	Невідомо
	Знебарвлення шкіри	--	Нечасто	--
	Кропив’янка та інші форми висипу	--	Дуже рідко	--
	Ексфоліативний дерматит	--	Дуже рідко	--
	Синдром Стівенса –Джонсона	--	Дуже рідко	--
	Набряк Квінке	--	Дуже рідко	--
	Токсичний епідермальний некроліз	--	Невідомо	--
Порушення з боку кістково-м’язової системи	Артралгія	Нечасто	Нечасто	--
	Біль у спині	Нечасто	Нечасто	--
	Припухлість суглоба	Нечасто	--	--
	М’язові судоми	Рідко	Нечасто	--
	Біль у м’язах	--	Нечасто	Невідомо
	Припухлість гомілковостопного суглоба	--	Часто	--
	Відчуття тяжкості	Рідко	--	--
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи	Збільшення рівня креатиніну в крові	--	--	Невідомо
	Розлад сечовипускання	--	Нечасто	--
	Ніктурія	--	Нечасто	--
	Поліакіурія	Рідко	Нечасто	--
	Поліурія	Рідко	--	--
	Ниркова недостатність і порушення функції нирок	--	--	Невідомо
Порушення репродуктивної системи	Імпотенція	--	Нечасто	--
	Еректильна дисфункція	Рідко	--	--
	Гінекомастія	--	Нечасто	--

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

* В основному пов’язано з холестазом.

Додаткова інформація щодо комбінації

Периферичний набряк, відомий побічний ефект амлодипіну, у пацієнтів, які застосовували комбінацію амлодипін/валсартан, загалом відзначався з меншою частотою, ніж на тлі застосування амлодипіну окремо. У ході проведення подвійно сліпих контрольованих клінічних досліджень середня частота периферичного набряку, рівномірно розподілена в усьому інтервалі доз, становила 5,1 % для комбінації амлодипіну/валсартану.

Додаткова інформація щодо компонентів препарату

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

Амлодипін

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

Невідомо Токсичний епідермальний некроліз.

Відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому.

Валсартан

Нижчезазначені додаткові побічні явища відзначали в ході клінічних випробувань при монотерапії валсартаном незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з препаратом, що вивчається.

Невідомо Зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С, в оригінальній упаковці, в захищеному від вологи, недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Провінчіалє Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунциата (провінції Неаполь), Італія.