

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЕКСФОРЖ Н**

**(EXFORGE Н)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* амлодипіну бесилат, валсартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка 5 мг/160 мг/12,5 мг містить: амлодипіну бесилату 6,94 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 5 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

1 таблетка 10 мг/160 мг/12,5 мг містить: амлодипіну бесилату 13,87 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 10 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

1 таблетка 5 мг/160 мг/25 мг містить: амлодипіну бесилату 6,94 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 5 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 25 мг;

1 таблетка 10 мг/160 мг/25 мг містить: амлодипіну бесилату 13,87 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 10 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 25 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4 000, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172) – лише для таблеток по 5 мг/160 мг/25 мг, 10 мг/160 мг/12,5 мг, 10 мг/160 мг/25 мг; заліза оксид червоний (Е 172) – лише для таблеток по 10 мг/160 мг/12,5 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки 5 мг/160 мг/12,5 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VCL» – з іншого;

таблетки 10 мг/160 мг/12,5 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою блідо-жовтого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VDL» – з іншого;

таблетки 5 мг/160 мг/25 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VEL» – з іншого;

таблетки 10 мг/160 мг/25 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою коричнево-жовтого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VHL» – з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін і гідрохлоротіазид. Код АТХ C09D X01.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

До складу Ексфоржу Н входять три антигіпертензивних засоби з доповнюючими один одного механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II, а гідрохлоротіазид – до класу тіазидних діуретиків. Комбінація цих трьох компонентів характеризується взаємодоповнюючою антигіпертензивною дією.

#### *Амлодипін*

Амлодипін, що входить до складу Ексфоржу Н, інгібує трансмембранний вхід іонів кальцію у м'язи серця та гладкі м'язи судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну відбувається шляхом прямої релаксуючої дії на гладкі м'язи судин, спричиняючи зниження резистентності периферичних судин та артеріального тиску.

Амлодипін у терапевтичних дозах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричинює вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи та стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується вираженими змінами частоти серцевих скорочень або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Концентрації у плазмі крові співвідносяться з ефектом як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок амлодипін у терапевтичних дозах призводить до зниження резистентності ниркових судин і підвищення швидкості клубочкової фільтрації та ефективного ниркового плазматокру без зміни фільтраційної фракції або протеїнурії.

#### *Валсартан*

Валсартан є активним при пероральному застосуванні, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Валсартан діє селективно на підтип AT<sub>1</sub> рецепторів, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II.

Прийом валсартану пацієнтами з артеріальною гіпертензією сприяє зниженню артеріального тиску без впливу на швидкість пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування одноразової дози початок гіпотензивного ефекту настає протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект триває протягом 24 годин після застосування препарату. При повторному застосуванні максимальне зниження артеріального тиску (при всіх режимах дозування) досягається, як правило, протягом 2–4 тижнів.

#### *Гідрохлоротіазид*

Місцем дії тiazидних діуретиків є переважно дистальні звивисті каналці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок існують високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тiazидних діуретиків і інгібіції транспортування NaCl у дистальні звивисті каналці. Механізм дії тiazидів полягає у інгібіції переносників NaCl, можливо, шляхом конкуренції за центри Cl, що, в свою чергу, діє на механізми реабсорбції електролітів: безпосередньо посилює екскрецію натрію і хлору до приблизно еквівалентного ступеня і опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секреції альдостерону та виведенням калію з сечею, а також зниженням калію у сироватці крові.

### *Немеланомний рак шкіри*

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71 533 випадки базальноклітинної карциноми (з них 1 430 833 осіб з контрольної групи) і 8 629 випадків плоскоклітинної карциноми (з них 172 462 особи з контрольної групи). Високе дозування гідрохлоротіазиду ( $\geq 50000$  мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим співвідношенням ризиків (OR) 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) для базальноклітинної карциноми та 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для плоскоклітинної карциноми. Кумулятивна залежність доза-відповідь спостерігалася як при базальноклітинній карциномі, так і при плоскоклітинній карциномі. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ були зіставлені з 63 067 контрольними групами населення з використанням стратегії вибору ризику. Кумулятивна залежність «доза-відповідь» була продемонстрована зі скоригованим OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) зі збільшенням до OR 3,9 (3,0-4,9) для високої дози (~ 25000 мг) і OR 7,7 (5,7-10,5) для найвищої дози (~ 100000 мг).

### *Інше: подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Було проведено два великі рандомізовані контрольовані дослідження ONTARGET (дослідження, що триває до досягнення кінцевого результату, з вивчення дії телмісартану окремо і у комбінації з раміприлом) та VA NEPHRON-D (дослідження діабетичної нефропатії, що проводиться Міністерством у справах ветеранів), в яких вивчалася супутнє застосування інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів, які мали в анамнезі серцево-судинні або цереброваскулярні захворювання або цукровий діабет 2 типу з ознаками ушкодження органів-мішеней. Дослідження VA NEPHRON-D проводилося за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не виявили суттєвої сприятливої дії на функції нирок та/або серцево-судинної системи і рівень смертності; у той же час був відзначений підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ушкодження нирок та/або гіпотензії в порівнянні з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості ці результати також актуальні для інших інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II.

У зв'язку з цим не рекомендується супутнє застосування інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією (див. розділ «Особливості застосування»).

Крім того, було проведено дослідження ALTITUDE (вивчення дії аліскірену у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, де як кінцеві точки приймалися зміни функції серцево-судинної системи і нирок), в якому перевірялися переваги додавання аліскірену до стандартної терапії

(інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II) у пацієнтів з діабетом 2 типу та хронічними захворюваннями нирок, серцево-судинними захворюваннями або захворюваннями обох видів. Дослідження було передчасно завершено внаслідок підвищеного ризику несприятливих результатів. Летальний наслідок з причини серцево-судинних захворювань та інсульт набагато частіше відзначалися в групі терапії з додаванням аліскірену, ніж у групі плацебо; крім того, небажані явища і серйозні небажані явища (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) частіше відзначалися в групі аліскірену, ніж в групі плацебо.

*Фармакокінетика.*

### Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлоротіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

Після перорального застосування препарату Ексфорж Н здоровими дорослими добровольцями максимальні концентрації амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду у плазмі крові досягалися протягом 6–8 годин, 3 годин і 2 годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду при застосуванні Ексфоржу Н аналогічні показникам, що спостерігалися при застосуванні його компонентів як окремих препаратів.

### Амлодипін

*Абсорбція.* Після перорального застосування у терапевтичних дозах окремо амлодипіну максимальна концентрація у плазмі крові досягалася через 6–12 годин. Абсолютна біодоступність становила від 64 до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

*Розподіл.* Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* амлодипіну показали, що приблизно 97,5 % препарату, що знаходиться у циркулюючій крові, зв'язується з білками плазми крові.

*Біотрансформація.* Амлодипін активно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.

*Виведення.* Амлодипін виводиться з плазми крові двома етапами, кінцевий період напіввиведення становить приблизно 30–50 годин. Рівноважний стан у плазмі досягається після постійного застосування протягом 7–8 днів. 10 % вихідного амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

### Валсартан

*Абсорбція.* Після перорального застосування окремо валсартану його максимальні концентрації досягаються через 2–4 години. Середня абсолютна біодоступність становить

23 %. Прийом їжі знижує експозицію (як визначено за AUC) валсартану приблизно на 40 %, а максимальну концентрацію у плазмі крові ( $C_{max}$ ) – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому препарату натще і після їди. Однак таке зменшення показника AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

*Розподіл.* Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного введення

становить приблизно 17 літрів, що вказує на відсутність екстенсивного розподілу валсартану. Валсартан активно зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), головним чином з альбумінами сироватки крові.

*Біотрансформація.* Валсартан не трансформується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було ідентифіковано у плазмі крові у низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт фармакологічно неактивний.

*Виведення.* Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у вигляді незміненого препарату. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/годину, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

### Гідрохлоротіазид

*Абсорбція.* Абсорбція гідрохлоротіазиду після перорального застосування відбувається швидко ( $T_{max}$  приблизно 2 години). Підвищення середнього AUC є лінійним і пропорційним дозі при застосуванні у терапевтичному діапазоні доз. Не спостерігається змін кінетики гідрохлоротіазиду при повторному застосуванні, а кумуляція була мінімальною при прийомі 1 раз на добу. При одночасному прийомі з їжею відмічалось як підвищення, так і зниження системної доступності гідрохлоротіазиду порівняно з прийомом натще. Вираженість цих ефектів незначна і має невелику клінічну значущість. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 60 – 80 % після перорального застосування.

*Розподіл.* Видимий об'єм розподілу становить 4–8 л/кг. Гідрохлоротіазид у циркулюючій крові зв'язується з білками плазми крові (40–70 %), головним чином з альбумінами сироватки крові. Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах у рівнях, що у 1,8 раза перевищують рівні у плазмі крові.

*Біотрансформація.* Гідрохлоротіазид виводиться у незміненому вигляді.

*Виведення.* Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді з сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації і активної секреції в ниркових каналцях. Період напіввиведення – 6–15 годин.

### Окремі групи пацієнтів

#### *Діти (віком до 18 років)*

Немає даних щодо фармакокінетики у дітей.

#### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Час до досягнення  $C_{max}$  амлодипіну подібний у молодих та літніх пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що спричинює підвищення показника площі під кривою (AUC) та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, тому з обережністю підвищують дозу таким пацієнтам.

Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими

пацієнтами, але це не має клінічної значущості.

Обмежені дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлоротіазиду знижений як у здорових добровольців літнього віку, так і у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно з молодшими здоровими добровольцями.

Оскільки три компоненти препарату однаково добре переносяться молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, рекомендовано звичайний режим дозування.

#### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок суттєво не впливає на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося, для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % загального плазмового кліренсу, не спостерігалось взаємозв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану.

Тому пацієнти з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості можуть застосовувати препарат у звичайній початковій дозі.

#### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів з порушенням функції печінки кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення показника AUC приблизно на 40-60 %. У середньому у пацієнтів з хронічними захворюваннями легкого та помірного ступеня тяжкості експозиція (визначено за показником AUC) валсартану у 2 рази вища, ніж у дорослих добровольців (згруповано за віком, статтю і масою тіла). З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із захворюваннями печінки.

Комбінація амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид не тестувалася щодо генотоксичності та канцерогенності, оскільки не спостерігалось ознак взаємодії між цими препаратами, що представлені на ринку протягом тривалого часу. Однак амлодипін, валсартан і гідрохлоротіазид протестовані індивідуально стосовно генотоксичності та канцерогенності; були отримані негативні результати.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують як три окремих препарати або як два препарати, один з яких є комбінованим.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини.
- Вагітність або планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Порухення функції печінки, біліарний цироз або холестаза.
- Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/ 1,73 м<sup>2</sup>), анурія, а також перебування на діалізі.
- Супутнє застосування препарату Ексфорж Н із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Тяжка гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дослідження взаємодії Ексфоржу Н з іншими лікарськими препаратами не проводились. У таблиці 1 представлено лише інформацію про взаємодію з іншими лікарськими препаратами, що відомі для кожної окремої діючої речовини.

Однак важливо враховувати, що препарат Ексфорж Н може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

Таблиця 1

Одночасне застосування не рекомендоване		
Компоненти Ексфоржу Н	Лікарські засоби та речовини, з якими існують взаємодії	Ефект при взаємодії
Валсартан і гідрохлоротіазид	Літій	Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомлялося протягом одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II, у тому числі валсартаном або тіазидами, такими як гідрохлоротіазид. Оскільки нирковий кліренс літію знижується тіазидами, ризик токсичності літію, ймовірно, може збільшуватися із застосуванням Ексфоржу Н. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці під час сумісного застосування препаратів.
Валсартан	Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замісники солі, що містять калій, та інші засоби, що можуть підвищувати рівні калію	Якщо необхідне застосування лікарського препарату, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.

Амлодипін	Грейпфрут чи грейпфрутовий сік	Застосування амлодипіну з грейпфрутом чи грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки біоеквівалентність може збільшуватися у деяких пацієнтів, що призводить до збільшення ефекту зниження кров'яного тиску.
Одночасне застосування потребує обережності		
<i>Компоненти Ексфоржу Н</i>	<i>Лікарські засоби та речовини, з якими існують взаємодії</i>	<i>Ефект при взаємодії</i>
Амлодипін	Інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір)	Дослідження за участю пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилтіазем інгібує метаболізм амлодипіну, можливо, за участю СYP3A4 (концентрація у плазмі крові зростає приблизно на 50 % і ефект амлодипіну посилюється). Не можна виключити вірогідності того, що більш потужні інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати концентрацію амлодипіну у плазмі більш виражено, ніж дилтіазем. Одночасне застосування амлодипіну з сильними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) можуть призвести до значного збільшення експозиції амлодипіну. Клінічні прояви цих фармакокінетичних змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Таким чином, можуть бути потрібні клінічний моніторинг та коригування дози.
	Індуктори СYP3A4 (протисудомні препарати [такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон], рифампіцин, звіробій)	Немає даних про вплив індукторів СYP3A4 на амлодипін. Одночасне застосування індукторів СYP3A4 (наприклад рифампіцину, звіробою) може призводити до зниження концентрацій амлодипіну у плазмі крові. Показано проводити клінічний моніторинг із можливим коригуванням дози амлодипіну протягом лікування індуктором і після його відміни. Амлодипін слід застосовувати з обережністю разом з індукторами СYP3A4.
	Симвастатин	Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77% порівняно з застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг пацієнтам, які застосовують амлодипін.



	Дантролен (інфузії)	У тварин спостерігалися летальні випадки внаслідок 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, чутливим до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісних гіпертермій.
Валсартан і гідрохлоротіазид	Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (>3 г/добу) і неселективні НПЗП	НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування препарату Ексфорж Н і НПЗП може призводити до погіршення ниркової функції та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг ниркової функції на початку лікування, а також відповідну гідратацію пацієнта.
Валсартан	Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)	Результати досліджень <i>in vitro</i> 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.
Гідрохлоротіазид	Алкоголь, барбітурати, або наркотичні препарати	Одночасне введення тіазидних діуретиків з речовинами, які також мають ефект зниження артеріального тиску (наприклад з такими, що знижують симпатичну активність центральної нервової системи або пряму вазодилатацію), може посилити ортостатичну гіпотензію.
	Амантадин	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.
	Антихолінергічні препарати та інші лікарські засоби, що впливають на моторику шлунка	Біодоступність діуретиків тіазидного типу можуть підвищувати антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден), очевидно, внаслідок зниження шлунково-кишкової рухливості та швидкості випорожнення шлунка. І навпаки, передбачається, що прокінетичні речовини, такі як цизаприд, можуть знизити біодоступність тіазидних діуретиків.
	Антидіабетичні препарати (наприклад інсулін і пероральні антидіабетичні засоби)  Метформін	Тіазиди можуть змінювати толерантність до глюкози. Може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів.  Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлоротіазиду.

	Бета-блокатори і діазоксид	Одночасне застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами може посилювати ризик гіперглікемії. Тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.
	Карбамазепін	У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому пацієнтів слід попередити про можливість гіпонатріємічних реакцій, а також спостерігати за їх станом.
	Циклоспорин	Одночасне лікування з циклоспорином може посилювати ризик гіперурикемії та ускладнення подагричного типу.
	Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат)	Тiazиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їхній мієлосупресивний ефект.
	Глікозиди наперстянки	Індукована тiazидом гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть виникати як небажані ефекти, що сприяють розвитку серцевої аритмії, індукованої дигіталісом.
	Йодовмісні контрастні засоби	У випадку індукованої діуретиком дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію.
	Іонообмінні смоли	Поглинання тiazидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижується холестираміном або коlestиполом. Це може призвести до субтерапевтичних ефектів тiazидних діуретиків. Проте вражаюча доза гідрохлоротіазиду та смоли така, що гідрохлоротіазид застосовується щонайменше за 4 години до, або через 4-6 годин після застосування смол, що потенційно мінімізує взаємодію.
	Лікарські препарати, що впливають на рівні калію (калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти) та антиаритмічні засоби	Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду можуть посилювати калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти та антиаритмічні засоби. Якщо такі препарати призначають з комбінацією амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид, рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.
	Лікарські препарати, що впливають на рівні натрію	Гіпонатріємічний ефект діуретиків при одночасному застосуванні можуть посилювати антидепресанти, антипсихотичні препарати, антиепілептичні препарати тощо. Необхідна обережність при тривалому застосуванні цих лікарських засобів.

	Лікарські засоби, які можуть викликати <i>torsades de pointes</i>	Зважаючи на ризик гіпокаліємії, гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю з лікарськими засобами, які можуть викликати <i>torsades de pointes</i> , зокрема з антиаритмічними препаратами класу Ia та класу III, а також з деякими антипсихотичними препаратами.
	Лікарські препарати, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)	Може виникнути необхідність у коригуванні дози урикозуричних лікарських препаратів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у підвищенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне призначення тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може підвищувати частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.
	Метилдопа	Були окремі повідомлення про розвиток гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.
	Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, потенціюють дію похідних кураре.
	Інші антигіпертензивні препарати	Тіазиди потенціюють антигіпертензивну дію інших антигіпертензивних препаратів (таких як гуанетидин, метилдопа, бета-блокатори, судинорозширювальні засоби, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, інгібітори блокаторів рецепторів ангіотензину II та прямих інгібіторів реніну).
	Пресорні аміни (наприклад норадреналін, адреналін)	Гідрохлоротіазид може зменшувати реакцію на пресорні аміни, такі як норадреналін. Клінічне значення цього ефекту є невизначене та недостатнє для припинення їх застосування.
	Вітамін D і солі кальцію	Застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з вітаміном D або із солями кальцію може потенціювати підвищення рівня кальцію у сироватці крові. Одночасне застосування тiazидних діуретиків може призвести до гіперкальціємії, схильних до гіперкальціємії (наприклад, гіперпаратиреоз, злоякісні новоутворення або вітамін-D-опосередковані стани) у схильних до цього пацієнтів за рахунок збільшення каналцевої реабсорбції кальцію.

#### Подвійна блокада РААС з антагоністами рецепторів ангіотензину II, інгібіторами АПФ або аліскіреном

Клінічні дані продемонстрували, що подвійна блокада РААС за допомогою супутнього застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із монотерапією речовиною, що впливає на РААС.

## **Особливості застосування.**

Безпека та ефективність амлодипіну при гіпертонічному кризі не досліджувались.

### Пацієнти з дефіцитом натрію та дегідратацією

Надмірна гіпотензія, включаючи ортостатичну гіпотензію, спостерігалася у 1,7% пацієнтів, які отримували максимальну дозу Ексоржу Н (10 мг/320 мг/25 мг), у порівнянні з 1,8% пацієнтів, які отримували валсартан/гідрохлоротіазид (320 мг/25 мг), 0,4 % пацієнтів, які отримували амлодипін/валсартан (10 мг/320 мг), та 0,2% пацієнтів, які отримували гідрохлоротіазид/амлодипін (25 мг/10 мг), у контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з помірною або тяжкою неускладненою гіпертензією.

У пацієнтів з дефіцитом солей та/або дегідратацією, які отримують діуретики у високих дозах, може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія після початку застосування Ексоржу Н. Рекомендовано коригувати такий стан перед застосуванням препарату Ексорж Н або уважно спостерігати за пацієнтом на початку лікування.

Якщо при застосуванні препарату Ексорж Н виникає виражена артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками і, якщо необхідно, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин. Лікування можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

### Зміни рівнів електролітів сироватки крові

#### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

У контрольованому дослідженні Ексоржу Н протидіючий ефект валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг на рівень калію в сироватці крові приблизно врівноважує один одного у багатьох хворих. В інших пацієнтів один або інший ефект може бути домінуючим.

Необхідно періодично перевіряти рівні електролітів сироватки крові, щоб визначити можливий електролітний дисбаланс.

Періодичне визначення рівнів електролітів і калію у сироватці крові слід проводити через відповідні проміжки часу для попередження можливого електролітного дисбалансу, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як порушення функції нирок, лікування іншими препаратами та електролітний дисбаланс в анамнезі.

#### *Валсартан*

Одночасне застосування з калієвмісними добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими препаратами, що можуть підвищувати рівні калію (наприклад гепарином), не рекомендоване. При необхідності слід контролювати рівні калію.

#### *Гідрохлоротіазид*

Повідомлялося про розвиток гіпокаліємії при лікуванні тіазидними діуретиками, в тому числі

гідрохлоротіазидом.

Лікування препаратом Ексфорж Н слід починати тільки після корекції гіпокаліємії та будь-якої співіснуючої гіпомагніємії. Тіазидні діуретики можуть призвести до появи гіпокаліємії або загострювати наявну гіпокаліємію. Тіазидні діуретики слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі станами, що включають втрату калію, наприклад, солевтратна нефропатія та преренальне (кардіогенне) порушення функції нирок. Якщо гіпокаліємія розвивається під час терапії гідрохлоротіазидом, застосування Ексфоржу Н слід припинити до стабільної корекції калієвого балансу.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, пов'язане з розвитком гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу або з загостренням існуючої гіпонатріємії. Спостерігається гіпонатріємія, що супроводжується неврологічними симптомами (нудота, прогресуюча дезорієнтація, апатія). Лікування гідрохлоротіазидом слід починати лише після корекції існуючої гіпонатріємії. У разі тяжкої або швидкої гіпонатріємії під час лікування Ексфоржом Н, застосування препарату слід припинити до нормалізації натріємії. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призводити до гіпомагніємії. При застосуванні тіазидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призводити до гіперкальціємії.

Всім пацієнтам, які отримують тіазидні діуретики, необхідний проводити періодичний моніторинг рівня електролітів, особливо калію, натрію та магнію.

### Порушення функції нирок

Тіазидні діуретики можуть прискорити азотемію у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок.

При застосуванні препарату Ексфорж Н рекомендовано періодично контролювати рівень калію, креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові пацієнтів з порушенням функції нирок. Ексфорж Н протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, анурією або пацієнтам, що знаходяться на діалізі.

Немає необхідності у коригуванні дози препарату Ексфорж Н пацієнтам з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (ШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>).

### Стеноз ниркової артерії

Ексфорж Н потрібно застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з однібічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом одиночної нирки, оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.

### Трансплантація нирки

На сьогодні немає інформації щодо безпеки застосування препарату Ексфорж Н пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

### Порушення функції печінки

Валсартан головним чином виводиться у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та показник AUC (концентрація в плазмі – час) вищий у пацієнтів з порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозувань відсутні. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, що не супроводжуються

холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. З цієї причини препарат Ексфорж Н не показаний для такої групи пацієнтів.

### Ангіоневротичний набряк.

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що можуть призвести до обструкції дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика спостерігалися 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 Н слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

### Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій/ стан після перенесеного інфаркту міокарда

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із підвищеною чутливістю можуть очікуватися порушення функції нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністами ангіотензинових рецепторів призводить до олігурії та/або прогресуючої азотемії (рідко) з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Про подібні результати повідомлялося щодо валсартану. Оцінка хворих з серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні амлодипіну (PRAISE-2) 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, не зважаючи на незначну різницю у появі чи погіршенні серцевої недостатності у порівнянні з такою при застосуванні плацебо.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летального наслідку.

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо у максимальній дозі Ексфоржу Н – 10 мг/320 мг/

25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені.

### Стеноз аортального і мітрального клапанів

Як і при застосуванні інших вазодилаторів, з особливою обережністю призначають препарат пацієнтам зі стенозом аортального і мітрального клапанів невисокого ступеня.

### Вагітність

Лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРАII) не слід починати під час вагітності. Якщо продовження терапії АРАII є необхідним, пацієнтам, які планують вагітність, необхідно перейти на лікування альтернативними антигіпертензивними засобами, які мають встановлений профіль безпеки для застосування вагітним. У разі настання вагітності лікування АРАII потрібно негайно припинити і, якщо необхідно, почати альтернативну терапію.

## Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом не слід лікувати антагоністом ангіотензину II валсартаном, оскільки у них не активована система ренін-ангіотензину. Тому препарат Ексфорж Н не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

## Системний червоний вовчак

Повідомлялось, що тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, загострюють або активують перебіг системного червоного вовчака.

## Інші порушення метаболізму

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом.

Оскільки Ексфорж Н містить гідрохлоротіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії. Гідрохлоротіазид може підвищувати рівні сечової кислоти в сироватці крові внаслідок зниження кліренсу сечової кислоти та може спричиняти загострення гіперурикемії, а також раптову подагру у чутливих пацієнтів.

Тіазиди можуть послаблювати екскрецію кальцію з сечею і спричиняти періодичне та незначне підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Застосування Ексфоржу Н слід припинити, якщо під час лікування розвивається гіперкальціємія. Під час лікування тіазидами періодично слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів щодо функції паращитовидної залози.

## Фоточутливість

Про випадки реакцій фоточутливості повідомлялось при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому препарату Ексфорж Н, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного УФО.

## Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Застосування Гідрохлоротіазиду, сульфонамідів було асоційоване з алергічною реакцією, що призвела до хоріоїдального випіту з дефектом зорового поля, гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включали гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах та зазвичай з'являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування. Нелікована закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

В першу чергу, необхідно якомога швидше припинити застосування гідрохлоротіазиду. Якщо внутрішньоочний тиск залишається не контрольованим, слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокутової глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в

анамнезі.

## Загальні

З обережністю призначають препарат пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш ймовірне у пацієнтів з алергією та астмою.

## Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози Ексфоржу Н 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату пацієнтам цієї групи обмежені.

## *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Існують докази того, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик гіпотензії, може призводити до підвищення випадків гіпотензії, гіперкаліємії та порушень функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).

У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

Якщо подвійна блокада потрібна, то її слід проводити під ретельним наглядом фахівця і при постійному контролі функції нирок, рівня електролітів і артеріального тиску. Супутнє застосування інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II не рекомендується пацієнтам з діабетичною нефропатією.

## *Немеланомний рак шкіри*

Підвищений ризик немеланомного раку шкіри (НМРШ) (базально-клітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на датському національному реєстрі раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може виступати потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик НМРШ. Таким пацієнтам рекомендовано регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі зміни шкіри. Можливі профілактичні заходи з метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри, такі як обмеження впливу сонячних променів і ультрафіолетових променів, а при впливі сонячного світла – використання адекватного захисту. Підозрілі ураження шкіри слід негайно вивчити, включаючи гістологічні дослідження біопсій. Застосування гідрохлоротіазиду також має бути переглянute для пацієнтів, з НМРШ в анамнезі.

*Застосування в період вагітності або годування груддю.*

## Вагітність

*Амлодипін*



Дослідження щодо безпеки застосування амлодипіну під час вагітності не проводились. У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність спостерігалася при застосуванні високих доз. Застосування під час вагітності рекомендовано, тільки якщо відсутній більш безпечний альтернативний лікарський засіб та якщо захворювання несе більший ризик для вагітної та плода.

### *Валсартан*

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

### *Гідрохлоротіазид*

Досвід застосування гідрохлоротіазиду в період вагітності, особливо в I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату в період II та III триместрів вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія, а також може асоціюватися з іншими побічними реакціями, що спостерігаються у дорослих.

### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Немає досвіду застосування препарату Ексфорж Н вагітним жінкам. Наявні дані стосовно компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування Ексфоржу Н протипоказано.

### Період годування груддю

Амлодипін виводиться у грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям, оцінювалася з межквартильним діапазоном 3–7%, максимально 15%. Вплив амлодипіну на немовля невідомий. Інформація щодо застосування валсартану під час годування груддю відсутня. Гідрохлоротіазид виявляється у грудному молоці у невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах, що викликають сильний діурез, можуть перешкоджати виробленню грудного молока.

Застосування Ексфоржу Н протипоказано протягом періоду годування груддю.

### Фертильність

Клінічних досліджень, пов'язаних із застосуванням Ексфоржу Н, щодо фертильності немає.

### *Валсартан*

Валсартан не мав жодного шкідливого впливу на репродуктивну функцію самців або самок

щурів при пероральних дозах до 200 мг/кг/добу. Ця доза в 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини, розраховану в мг/м<sup>2</sup> (розрахунки передбачають пероральну дозу 320 мг/добу для пацієнта з масою тіла 60 кг).

### *Амлодипін*

У деяких пацієнтів, які отримували блокатори кальцієвих каналів, були зареєстровані оборотні біохімічні зміни головок сперматозоїдів. Клінічні дані є недостатніми щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність. В одному дослідженні на щурах було виявлено несприятливі впливи на чоловічу фертильність.

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

У пацієнтів, що застосовують Ексфорж Н, 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 відчують запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їхня реакція може порушуватися.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Спосіб застосування

Ексфорж Н можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці.

#### Дозування

Рекомендована доза препарату Ексфорж Н – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед переходом на застосування препарату Ексфорж Н стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза Ексфоржу Н повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовуються на момент зміни препарату.

Максимальна рекомендована доза препарату Ексфорж Н – 10 мг/320 мг/25 мг.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Порушення функції нирок*

Оскільки до складу препарату входить гідрохлоротіазид, препарат Ексфорж Н протипоказаний пацієнтам з анурією та тяжкими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до

помірного ступеня тяжкості.

### *Порушення функції печінки*

Оскільки до складу препарату входить валсартан, препарат Ексфорж Н протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості, що не супроводжуються холестаазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, і тому Ексфорж Н не показаний для цієї групи пацієнтів. Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені. При переведенні пацієнтів з гіпертонічною хворобою з порушенням функції печінки на Ексфорж Н потрібно використовувати найнижчу доступну дозу амлодипіну.

### *Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій*

Досвід застосування препарату Ексфорж Н, особливо у максимальних дозах, пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій обмежений. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо максимальну дозу Ексфоржу Н 10 мг/320 мг/25 мг.

### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальну дозу Ексфоржу Н 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені. При переведенні пацієнтів літнього віку на Ексфорж Н потрібно використовувати найнижчу доступну дозу амлодипіну.

### *Педіатрична популяція*

Немає відповідних даних про застосування Ексфоржу Н пацієнтам педіатричної популяції (пацієнтів віком до 18 років) за показанням артеріальна гіпертензія.

### ***Діти.***

Безпека та ефективність застосування дітям не встановлена, тому препарат не застосовують пацієнтам цієї вікової групи.

### ***Передозування.***

#### Симптоми

Немає даних про передозування препарату Ексфорж Н. Основний симптом передозування – можлива виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призводити до вираженої вазодилатації периферичних судин і, можливо, рефлексорної тахікардії. Повідомлялося про виражену і потенційну пролонговану системну гіпотензію, включаючи шок з летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування

амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

## Лікування

### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні препарату Ексфорж Н потребує активної підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функції серця і дихальної системи, утримання нижніх кінцівок у припіднятому положенні, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Судинозвужувальні препарати можуть бути доречними для відновлення тону судин і артеріального тиску за умови, що немає протипоказань для їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути ефективним для реверсії ефектів блокади кальцієвих каналів.

### *Амлодипін*

Якщо після прийому препарату минуло небагато часу, слід розглянути питання про індукцію блювання або промивання шлунка. При призначенні активованого вугілля здоровим добровольцям відразу або через 2 години після прийому амлодипіну абсорбція амлодипіну виражено знижувалась.

Малоймовірно, що амлодипін виводиться при гемодіалізі.

### *Валсартан*

Малоймовірно, що валсартан виводиться при гемодіалізі.

### *Гідрохлоротіазид*

Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується дефіцитом електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією) і гіповолемією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими симптомами передозування є нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до спазмів м'язів та/або загострення аритмії, пов'язаної з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських препаратів.

Рівень, до якого гідрохлоротіазид виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлений.

## ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки застосування Ексфоржу Н, представлений нижче, базується на клінічних дослідженнях препарату та відомому профілю безпеки окремих його компонентів: амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду.

## Резюме профілю безпеки

Безпека застосування Ексфоржу Н оцінювалась за максимальною дозою 10 мг/ 320 мг / 25 мг в контрольованому короткостроковому (8 тижнів) клінічному дослідженні за участю 2271 пацієнта, 582 з яких отримали валсартан у поєднанні з амлодипіном та гідрохлоротіазидом.

Побічні реакції, як правило, були легкими та минуцими і лише рідко вимагали припинення терапії. У цьому активному контрольованому клінічному дослідженні найбільш поширеними причинами припинення терапії із застосуванням Ексфоржу Н були запаморочення та гіпотензія (0,7%).

У 8-тижневому контрольованому клінічному дослідженні не спостерігали жодних суттєвих нових або неочікуваних побічних ефектів при застосуванні потрібної терапії у порівнянні з відомими ефектами монотерапії або подвійної терапії компонентами препарату.

У 8-тижневому контрольованому клінічному дослідженні зміни лабораторних показників, що спостерігалися при застосуванні Ексфоржу Н, були незначними і відповідали фармакологічному механізму дії монотерапевтичних засобів. Наявність валсартану в потрібній комбінації послаблює гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду.

Побічні реакції, подані у таблиці 2 за класами систем органів (MedDRA) та частотою, представлені стосовно Ексфоржу Н (амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид) і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду.

Дуже часто:  $\geq 1/10$ ; часто: від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечасто: від  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ; рідко: від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ; дуже рідко:  $< 1/10\ 000$ ; невідомо (неможливо визначити за наявними даними).

Таблиця 2

Класи систем органів (MedDRA)	Побічні реакції	Частота			
		Ексфорж Н	Амлодипін	Валсартан	Гідрохлоротіазид
Доброякісні, злаякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома)	--	--	--	Невідомо
З боку системи крові та лімфатичної системи	Агранулоцитоз, недостатність кісткового мозку	--	--	--	Дуже рідко
	Зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту	--	--	Невідомо	--
	Гемолітична анемія	--	--	--	Дуже рідко
	Лейкопенія	--	Дуже рідко	--	Дуже рідко
	Нейтропенія	--	--	Невідомо	--
	Тромбоцитопенія, іноді з пурпурою	--	Дуже рідко	Невідомо	Рідко
	Апластична анемія	--	--	--	Невідомо
З боку імунної системи	Гіперчутливість	--	Дуже рідко	Невідомо	Дуже рідко

З боку метаболізму та живлення	Анорексія	Нечасто	--	--	--
	Гіперкальціємія	Нечасто	--	--	Рідко
	Гіперглікемія	--	Дуже рідко	--	Рідко
	Гіперліпідемія	Нечасто	--	--	--
	Гіперурикемія	Нечасто	--	--	Часто
	Гіперхлоремічний алкалоз	--	--	--	Дуже рідко
	Гіпокаліємія	Часто	--	--	Дуже часто
	Гіпомагніємія	--	--	--	Часто
	Гіпонатріємія	Нечасто	--	--	Часто
	Погіршення метаболічних ознак діабету	--	--	--	Рідко
З боку психіки	Депресія	--	Нечасто	--	Рідко
	Безсоння / порушення сну	Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Зміни настрою	--	Нечасто	--	
	Зніяковілість	--	Рідко	--	--
З боку нервової системи	Порушення координації	Нечасто	--	--	--
	Запаморочення	Часто	Часто	--	Рідко
	Запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні	Нечасто	--	--	--
	Дисгевзія	Нечасто	Нечасто	--	--
	Екстрапірамідний синдром	--	Невідомо	--	--
	Головний біль	Часто	Часто	--	Рідко
	Гіпертонія	--	Дуже рідко	--	--
	Летаргія	Нечасто	--	--	--
	Парестезія	Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Периферична нейропатія, нейропатія	Нечасто	Дуже рідко	--	--
	Сонливість	Нечасто	Часто	--	--
	Синкопе	Нечасто	Нечасто	--	--
	Тремор	--	Нечасто	--	--
	Гіпоестезія	--	Нечасто	--	--
З боку органів зору	Порушення зору	Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Розлади зору	--	Нечасто	--	--
	Гостра закрито-кутова глаукома	--	--	--	Невідомо
	Хоріоїдальний випіт	--	--	--	Невідомо
З боку органів слуху та лабіринту	Дзвін у вухах	--	Нечасто	--	--
	Вертиго	Нечасто	--	Нечасто	--
З боку серця	Пальпітація	--	Часто	--	--
	Тахікардія	Нечасто	--	--	--
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь)	--	Дуже рідко	--	Рідко
	Інфаркт міокарда	--	Дуже рідко	--	--
З боку судинної системи	Припливи крові	--	Часто	--	--
	Артеріальна гіпотензія	Часто	Нечасто	--	--
	Ортостатична гіпотензія	Нечасто	--	--	Часто
	Флебіт, тромбофлебіт	Нечасто	--	--	--
	Васкуліт	--	Дуже рідко	Невідомо	--

З боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки	Кашель	Нечасто	Дуже рідко	Нечасто	
	Диспное	Нечасто	Нечасто	--	--
	Респіраторний дистрес, набряк легень, пневмоніт	--	--	--	Дуже рідко
	Риніт	--	Нечасто	--	--
	Подразнення горла	Нечасто	--	--	--
З боку травного тракту	Абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота	Нечасто	Часто	Нечасто	Рідко
	Неприємний запах при диханні	Нечасто	--	--	--
	Зміна частоти дефекації	--	Нечасто	--	--
	Запор	--	--	--	Рідко
	Зниження апетиту	--	--	--	Часто
	Діарея	Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто	--	--
	Диспепсія	Часто	Нечасто	--	--
	Гастрит	--	Дуже рідко	--	--
	Гіперплазія ясен	--	Дуже рідко	--	--
	Нудота	Нечасто	Часто	--	Часто
	Панкреатит	--	Дуже рідко	--	Дуже рідко
	Блювання	Нечасто	Нечасто	--	Часто
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові	--	Дуже рідко*	Невідомо	--
	Гепатит	--	Дуже рідко	--	--
	Внутрішньопечінковий холестаза, жовтяниця	--	Дуже рідко	--	Рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція	--	Нечасто	--	--
	Ангіоневротичний набряк	--	Дуже рідко	Невідомо	--
	Бульозний дерматит	--	--	Невідомо	--
	Шкірні реакції, подібні червоному вовчаку, реактивація шкірної форми червоного вовчака	--	--	--	Дуже рідко
	Мультиформна еритема	--	Дуже рідко	--	Невідомо
	Екзантема	--	Нечасто	--	--
	Гіпергідроз	Нечасто	Нечасто	--	--
	Реакції фоточутливості	--	Дуже рідко	--	Рідко
	Свербіж	Нечасто	Нечасто	Невідомо	--
	Пурпура	--	Нечасто	--	Рідко
	Висипання	--	Нечасто	Невідомо	Часто
	Зміна кольору шкіри	--	Нечасто	--	--
	Кропив'янка	--	Дуже рідко	--	Часто
	Некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз	--	Невідомо	--	Дуже рідко
	Ексфолиативний дерматит	--	Дуже рідко	--	--
Синдром Стівенса-Джонсона	--	Дуже рідко	--	--	
Набряк Квінке	--	Дуже рідко	--	--	

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Артралгія	--	Нечасто	--	--
	Біль у спині	Нечасто	Нечасто	--	--
	Опухання суглобів	Нечасто	--	--	--
	Спазми м'язів	Нечасто	Нечасто	--	Невідомо
	М'язова слабкість	Нечасто	--	--	--
	Міалгія	Нечасто	Нечасто	Невідомо	--
	Біль у кінцівках	Нечасто	--	--	--
	Набряк щиколотки	--	Часто	--	--
З боку нирок і сечовидільної системи	Підвищення рівня креатиніну у сироватці крові	Нечасто	--	Невідомо	--
	Порушення сечовипускання		Нечасто		
	Ніктурія	--	Нечасто	--	--
	Полакіурія	Часто	Нечасто	--	--
	Ниркова дисфункція	--	--	--	Невідомо
	Гостра ниркова недостатність	Нечасто	--	--	Невідомо
	Ниркова недостатність і порушення функції нирок	--	--	Невідомо	Рідко
З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Імпотенція	Нечасто	Нечасто	--	Часто
	Гінекомастія	--	Нечасто	--	--
Загальні порушення та реакції в місці застосування	Абазія, порушення ходи	Нечасто	--	--	--
	Астенія	Нечасто	Нечасто	--	Невідомо
	Дискомфорт, нездужання	Нечасто	Нечасто	--	--
	Слабкість	Часто	Часто	Нечасто	--
	Некардіальний біль у грудній клітці	Нечасто	Нечасто	--	--
	Набряки	Часто	Часто	--	--
	Пропасниця	--	--	--	Невідомо
Біль	--	Нечасто	--	--	
Обстеження	Підвищення рівня ліпідів		--		Дуже часто
	Підвищення рівня азоту сечовини	Нечасто	--	--	--
	Підвищення рівня сечової кислоти у крові	Нечасто	--	--	--
	Глюкозурія				Рідко
	Зниження рівня калію у крові	Нечасто	--	--	--
	Підвищення рівня калію у крові	--	--	Невідомо	--
	Збільшення маси тіла	Нечасто	Нечасто	--	--
	Зменшення маси тіла	--	Нечасто	--	--

\*Більш пов'язано з холестаазом.

Немеланомний рак шкіри: на основі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивна залежність «доза-відповідь» між застосуванням гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ.



**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С в захищеному від вологи місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробники.**

1. Новартіс Фарма Штейн АГ/Novartis Pharma Stein AG.
2. Новартіс Фармасьютика С. А., Іспанія/Novartis Farmaceutica S.A., Spain.

**Місцезнаходження виробників та адреси місць провадження їхньої діяльності.**

1. Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія/  
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland
2. Ронда де Санта Марія 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Іспанія/  
Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain.