ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІФОРС 80

ДІФОРС 160

ДІФОРС XL

(DIFORS 80)

(DIFORS 160)

(DIFORS XL)

Склад:

діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан;

1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, дигідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; гідроксипропілцелюлоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; магнію стеарат; покриття для нанесення оболонки Opadry II White (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.

Код АТХ С09D В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діфорс 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, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Амлодипін.

Амлодипін інгібує трансмембранне проникнення іонів кальцію у гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений 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 у дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливі процеси серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію у ці клітини 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 крові при тривалому застосуванні.

Ефект корелює з концентраціями у плазмі крові у пацієнтів молодого і літнього віку.

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 випадку з іншими блокаторами кальцієвих каналів, вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні (або при ходьбі) у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, у цілому 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 терапевтичних доз у 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 людей. Відомо, що у клінічних дослідженнях при застосуванні амлодипіну в комбінації з бета-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або стенокардією змін показників електрокардіограми не відзначено.

Спостерігалися позитивні клінічні ефекти амлодипіну у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангіографічно.

Застосування пацієнтам з артеріальною гіпертензією

Рандомізоване подвійно сліпе дослідження захворюваності і летальності – 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.

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. Серед вторинних кінцевих точок кількість випадків розвитку серцевої недостатності була значущо більшою в групі застосування амлодипіну у порівнянні з групою застосування. Однак не було відмічено значущих відмінностей за показником летальності з усіх причин між групами застосування амлодипіну та хлорталідону.

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 поширені 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 відносно AT_1-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1-рецепторами, ніж з AT_2-рецепторами.

Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), відомий також під назвою кінінази 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 ($P < 0,05$) 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 ($P < 0,05$). 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 прийом валсартану 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 прийом валсартану знижував серцево-судинну летальність у клінічно стабільних пацієнтів з патологією лівого шлуночка або лівошлуночковою дисфункцією після інфаркту міокарда.

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

Відомо, що у двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях вивчали застосування комбінації інгібітору АПФ та АРА. У даних дослідженнях при порівнянні з монотерапією не було виявлено значущих позитивних відмінностей щодо впливу на нирки та/або серцево-судинну систему та летальність, тоді як був встановлений підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії. З урахуванням подібності 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.

Відомо, що проводилося 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. Летальність 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 амлодипін/валсартан у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричиняє антигіпертензивний ефект упродовж приблизно 24 годин. Раптова відміна препарату не призводить 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 при зменшенні набряків.

Фармакокінетика.

Лінійність. Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.

Амлодипін.

Всмоктування. Після внутрішнього застосування терапевтичних доз амлодипіну окремо максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається протягом 6-12 годин. Розрахована абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Їжа істотно впливає на біодоступність амлодипіну.

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

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

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

Валсартан.

Всмоктування. Після прийому препарату внутрішньо пік концентрації (C_{max}) валсартану у плазмі досягається протягом 2-4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Їжа знижує експозицію валсартану, як показує AUC (концентрація у плазмі – час), приблизно на 40 %, а пік концентрації у плазмі (C_{max}) – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану у плазмі однакова для групи, яка приймала препарат натще, і групи пацієнтів, яка приймала 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 у тканинах неінтенсивно. Валсартан міцно зв'язується з білками плазми (94-97 %), головним чином із сироватковим альбуміном.

Біотрансформація. Валсартан значною мірою не трансформується, оскільки тільки 20 % дози переходить у метаболіти. У плазмі крові в низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану) ідентифікований гідроксиметаболіт, який фармакологічно неактивний.

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

Валсартан/амлодипін.

Після перорального застосування препарату Діфорс пік концентрації (C_{max}) у плазмі крові валсартану і амлодипіну досягається за 3 і 6-8 годин відповідно. Швидкість і ступінь всмоктування препарату Діфорс еквівалентні біодоступності валсартану та амлодипіну при призначенні окремо.

Особливі популяції.

Діти.

Дані про фармакокінетику препарату у дітей відсутні.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Час досягнення C_{max} амлодипіну у 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 стосовно до 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 пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату.

· Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз.

· Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2).

· Вагітні або жінки, які планують завагітніти (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.

Медикаментозні взаємодії.

Дослідження міжлікарських взаємодій препарату Діфорс з іншими лікарськими засобами не проводили.

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 спричиняти 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 з грейпфрутовим соком або з 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 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 доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг для пацієнтів, які застосовують амлодипін.

Дантролен (інфузії).

Відомо, що 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.

Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними

Інші.

У ході клінічних досліджень амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, діоксину, 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 препарату Діфорс та діуретиками.

Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки, замінники солі, що містять калій, та 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), у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота (>3 г/добу) і неселективні НПЗП.

При супутньому застосуванні антагоністів ангіотензину II і НПЗП можливе послаблення гіпотензивної дії. Також супутнє застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗП підвищує 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), порівняно з лікуванням одним лікарським засобом, що впливає на РААС. Тому супутнє застосування АРА – включаючи валсартан – або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказане 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 амлодипіну при лікуванні гіпертензивного кризу не встановлені.

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові.

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (0,4 %) спостерігалася надмірна гіпотензія.

У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиновою системою (зі зниженим вмістом натрію та/або об'ємом циркулюючої крові, які одержують високі дози діуретиків), які приймають блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендовано корекцію цього стану перед застосуванням препарату Діфорс або ретельний медичний нагляд на початку терапії.

При виникненні артеріальної гіпотензії при застосуванні препарату Діфорс 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 інші), а також необхідний частий контроль рівня калію у плазмі крові.

Стеноз ниркової артерії.

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

Трансплантація нирки.

Немає досвіду безпечного застосування препарату Діфорс пацієнтам з нещодавно перенесеною трансплантацією нирки.

Порушення функції печінки.

Валсартан виводиться головним чином у незміненому стані з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та показник AUC (концентрація у плазмі – час) вищий у пацієнтів з ушкодженнями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Особлива обережність необхідна при застосуванні препарату Діфорс пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості або 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).

Ангіоневротичний набряк.

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

Ангіоневротичний набряк кишечнику. Повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишечнику у пацієнтів, які лікувалися антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігались біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникли після відміни антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, прийом валсартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг за станом пацієнта до повного зникнення симптомів.

Первинний гіперальдостеронізм.

Пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не слід приймати антагоніст ангіотензину II валсартан, оскільки їх ренін-ангіотензинова система порушена у зв’язку з основним захворюванням.

Серцева недостатність/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) та антагоністів рецепторів ангіотензину спричиняло розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гостру ниркову недостатність та/або летальний наслідок. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану. Пацієнтам із серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда слід оцінювати функцію нирок. Відомо, що у довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні амлодипіну у 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 або 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 констатовано виражений стеноз аорти невисокого ступеня або стеноз мітрального клапана.

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 винятково 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.

Застосування препарату Діфорс не вивчали у пацієнтів з іншими захворюваннями, крім артеріальної гіпертензії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Діфорс протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Якщо вагітність встановлена у процесі терапії, прийом препарату Діфорс слід негайно припинити та при необхідності замінити іншим лікарським засобом зі встановленим профілем безпеки щодо застосування вагітним.

Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були переконливими; проте деяке зростання ризику виключати не можна. Хоча дані контрольованих епідеміологічних досліджень антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII) відсутні, подібний ризик може виникати при застосуванні препаратів цього класу. Відомо, що застосування АРА II протягом II і III триместрів вагітності, як відомо, чинить токсичну дію на плід у людини (зниження ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо з II триместру вагітності застосовували АРА II, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та стану кісток черепа плода.

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

Період годування груддю.

Амлодипін виділяється 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 Діфорс 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.

Клінічних досліджень впливу на фертильність не проводили.

Валсартан.

Відомо, що 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. Дана доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахуванні на мг/м^2 (у розрахунках використовувалася доза 320 мг на добу для перорального прийому пацієнтом масою 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. Відомо, що 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, які застосовують Діфорс, може виникати запаморочення або відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування

автотранспортом та роботі 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, їх реакція може порушуватися.

Спосіб застосування та дози.

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

Пацієнтів, які приймають валсартан і амлодипін окремо, можна перевести на Діфорс, що містить ті ж самі дози компонентів. Перед переходом на комбінацію фіксованих доз рекомендується індивідуальний підбір дози окремих компонентів (тобто амплодипіну і валсартану). У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість безпосередньої заміни монотерапії на комбінацію фіксованими дозами.

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

Дозування в окремих групах пацієнтів.

Порушення функції нирок.

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

Для пацієнтів із легкими і помірними порушеннями функції нирок немає необхідності у коригуванні дози препарату Діфорс.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну у крові.

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

Цукровий діабет.

Супутнє застосування препарату Діфорс з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

Порушення функції печінки.

Препарат Діфорс протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

З обережністю слід застосовувати Діфорс пацієнтам з порушеннями функції печінки або обструктивними захворюваннями жовчних шляхів.

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

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

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми, однак слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату. При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Показання») і порушенням функції печінки на амлодипін або препарат Діфорс необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.

Педіатрична популяція.

Безпека та ефективність застосування препарату Діфорс дітям (віком до 18 років) не досліджена. Дані відсутні.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми.

Дотепер немає досвіду вивчення передозування препаратом Діфорс. 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, аж до шоку і летального наслідку.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легень, як наслідок передозування амлодипіну, початок якого може бути відстроченим (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження організму 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 одразу або впродовж 2 годин після прийому амлодипіну.

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням препаратом Діфорс, вимагає активної підтримки стану серцево-судинної системи, включаючи частий контроль серцевої і дихальної функцій, підняття нижніх кінцівок, увагу до об'єму циркулюючої рідини і сечовипускання. Для відновлення судинного тонусу та артеріального тиску можна застосовувати 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 та амлодипіну за допомогою гемодіалізу малоймовірне.

Побічні реакції.

Відомо, що безпека застосування комбінації амлодипін/валсартан 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 найчастіше 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.

Наведені нижче побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою виникнення. Частоту виникнення побічних реакцій оцінювали за такими критеріями:

дуже часто (≥ 1/10); часто (> 1/100 – ≤ 1/10); нечасто (> 1/1000 – ≤ 1/100); рідко (> 1/10000 – ≤ 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Клас системи органів MedDRA	Побічна реакція	Частота		
		Діфорс	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	Невідомо
Порушення харчування та метаболізму	Анорексія	Нечасто	--	--
	Гіперкальціємія	Нечасто	--	--
	Гіперглікемія	--	Дуже рідко	--
	Гіперліпідемія	Нечасто	--	--
	Гіперурикемія	Нечасто	--	--
	Гіпокаліємія	Часто	--	--
	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 компонентів препарату.

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

Додаткова інформація щодо комбінації.

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

Амлодипін.

Часто: сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки.

Нечасто: безсоння, зміни настрою (включаючи занепокоєння), депресія, тремор, дисгевзія, непритомність, гіпестезія, порушення зору (включаючи диплопію), шум в 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.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз.

Відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому.

Валсартан.

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

Частота невідома: 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.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333