МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005126-221018
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлодипин-Валсартан

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амлодипин-Валсартан

Группировочное наименование: Амлодипин+Валсартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка (5 мг + 80 мг) содержит:

действующие вещества: амлодипина малеат – 6,42 мг (в пересчете на амлодипин – 5,00 мг), валсартан – 80,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон, тип А; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат.

пленочная оболочка (Опадрай желтый 03F220031): гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172).

1 таблетка (5 мг + 160 мг) содержит:

действующие вещества: амлодипина малеат – 6,42 мг (в пересчете на амлодипин – 5,00 мг), валсартан – 160,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон, тип А; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат.

пленочная оболочка (Опадрай желтый 03F220031): гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172).

1 таблетка (10 мг + 160 мг) содержит:

действующие вещества: амлодипина малеат – 12,84 мг (в пересчете на амлодипин – 10,00 мг), валсартан – 160,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон, тип А; кремния диоксид коллоидный; магния стеарат.

пленочная оболочка (Опадрай желтый 03F220060): гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172).

Описание

Дозировка 5 мг + 80 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета.

Дозировка 5 мг + 160 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета с гравировкой «5» на одной стороне.

Дозировка 10 мг + 160 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета с гравировкой «10» на одной стороне.

На поперечном разрезе таблеток всех дозировок видно ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (БМКК+ангиотензина II рецепторов антагонист)

Код АТХ: C09DB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амлодипин-Валсартан является комбинацией двух антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД): амлодипин, производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и валсартан - к классу антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим гипотензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Амлодипин-Валсартан, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, вызывающим уменьшение периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается как с дигидропиридиновыми, так и с недигидропиридиновыми рецепторами.

После приема в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, приводящее к снижению АД (в положении пациента «лежа» и «стоя»). Снижение АД не сопровождаются существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и концентрации катехоламинов при длительном применении.

При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции и степени протеинурии.

Так же, как и при применении других БМКК, прием амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) вызывал изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: отмечалось небольшое повышение сердечного индекса, без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ (dP/dt) и конечно-диастолическое давление и объем ЛЖ. Гемодинамические исследования у интактных животных и людей показали, что снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с β-адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и людей. При применении амлодипина в комбинации с β-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями параметров ЭКГ.

Валсартан

Валсартан - активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации свободного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), также известный как кининаза П, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина.

Так как при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II не происходит ингибирование АПФ и накопление брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля маловероятно.

В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p<0,05$) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6% пациентов, получавших валсартан, и у 7,9% -получавших ингибитор АПФ). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

При лечении валсартаном пациентов с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением ЧСС.

Антигипертензивный эффект проявляется в течение 2 часов у большинства пациентов после разового приема внутрь валсартана. Максимальное снижение АД развивается через 4-6 часов. После приема препарата длительность гипотензивного эффекта сохраняется более 24 ч. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями.

Фармакокинетика

Фармакокинетика валсартана и амлодипина характеризуются линейностью.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах максимальная концентрация (Cmax) амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 часов. Величина абсолютной биодоступности составляет в среднем 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения (Vd) составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином in vitro показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы крови. Концентрация амлодипина в плазме крови коррелирует с клиническим эффектом как у молодых, так и у пожилых пациентов.

Метаболизм

Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов.

Выведение

Выведение амлодипина из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются после продолжительного применения в течение 7-8 дней. 10% неизмененного амлодипина и 60% амлодипина в виде метаболитов выводится почками.

Валсартан

Всасывание

После приема внутрь валсартана Cmax в плазме крови достигается через 2-3 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%.

При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площадь под кривой «концентрация-время», AUC) на 40% и максимальной концентрации (Cmax) в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 часов после приема препарата концентрации валсартана в плазме крови в группе пациентов, принимавших его с пищей, и в группе, принимавшей натощак, выравниваются. Уменьшение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно назначать вне зависимости от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения (Vd) валсартана в период равновесного состояния после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбуминами.

Метаболизм

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме

крови в низких концентрациях (менее чем 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Выведение

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{1/2\alpha}$<1 ч и $T_{1/2\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). После внутривенного введения, плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 часов.

Амлодипин/Валсартан

После приема внутрь препарата Амлодипин-Валсартан Cmax валсартана и амлодипина достигаются через 3 и 6-8 часов, соответственно. Скорость и степень абсорбции препарата Амлодипин-Валсартан эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Дети и подростки < 18 лет

Фармакокинетические особенности применения препарата Амлодипин-Валсартан у детей до 18 лет не установлены.

Пациенты в возрасте > 65 лет

Время достижения Cmax амлодипина в плазме крови у молодых и пожилых пациентов одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

У пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выраженным, чем у пациентов молодого возраста, однако, это не было клинически значимым. Поскольку переносимость компонентов препарата у пожилых и у более молодых пациентов одинаково хорошая, рекомендуется применять обычные режимы дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются. Не было выявлено корреляции между функцией почек (клиренс креатинина - КК) и системным воздействием валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

Не требуется изменения начальной дозы у пациентов с начальными и умеренными нарушениями функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациенты с нарушениями функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60%. В среднем, у пациентов с нарушениями функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени биодоступность (AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Препарат Амлодипин-Валсартан должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени, обструктивными заболеваниями желчных путей.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (для пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану, а также другим вспомогательным компонентам препарата.
- Наследственный ангионевротический отек, либо отек на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II или ингибиторами АПФ.
- Тяжелая (класс В по классификации Чайлд-Пью) степень нарушений функции печени, билиарный цирроз, холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), гемодиализ.
- Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), коллапс, кардиогенный шок.
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Артериальная гипотензия; ишемическая болезнь сердца с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий; острый инфаркт миокарда (и период в течение одного месяца после него); нестабильная стенокардия; аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; пожилой возраст; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки; первичный гиперальдостеронизм; соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия, дефицит в организме натрия и/или состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота, лечение большими дозами диуретиков); печеночная недостаточность; нарушения функции печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) небилиарного генеза без явлений холестаза; одновременное применение с другими средствами, ингибирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Амлодипин-Валсартан при беременности противопоказано. Если беременность диагностирована в период лечения препаратом Амлодипин-Валсартан, препарат следует отменить как можно скорее.

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена. В доклинических исследованиях фетотоксическое и эмбриотоксическое действие не выявлены. У крыс амлодипин увеличивал продолжительность гестационного периода и родов. Некоторые другие БМКК обладают тератогенным действием.

Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода. Известно, что назначение ингибиторов АПФ, оказывающих влияние на РААС, беременным во II и III триместрах, приводит к повреждению или гибели развивающегося плода. По данным ретроспективного анализа, применение ингибиторов

АПФ во время I триместра беременности сопровождалось развитием патологии плода и новорожденного. При непреднамеренном приеме валсартана у беременных описаны случаи развития спонтанных абортов, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Амлодипин-Валсартан в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Опыт применения препарата показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. По данным клинического исследования медиана соотношения «молоко/плазма» для концентрации амлодипина составила 0,85 у 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась, средняя суточная доза амлодипина составила 6 мг (98,7 мкг/кг массы тела). Расчетная суточная доза амлодипина, получаемая младенцем с грудным молоком составляет 4,17 мг/кг/сутки.

Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко. В экспериментальных исследованиях отмечено выделение валсартана с молоком лактирующих животных.

Применение при планировании беременности

Как и любой другой препарат, оказывающий влияние на РААС, препарат Амлодипин-Валсартан противопоказан к применению у женщин, планирующих беременность.

При назначении препарата Амлодипин-Валсартан, как и любого другого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать женщин детородного возраста о возможном риске для плода, связанном с применением этого препарата.

Фертильность

В исследованиях на крысах отмечалось нежелательное воздействие амлодипина на фертильность самцов. Обратимые биохимические изменения головок сперматозоидов отмечены у некоторых пациентов, принимавших БМКК. Клинические данные в отношении потенциального воздействия амлодипина на фертильность недостаточны.

Отсутствуют данные о влиянии валсартана на фертильность человека. При исследовании на животных не наблюдалось эффектов воздействия валсартана на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, 1 раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи.

Доза препарата Амлодипин-Валсартан подбирается после ранее проведенного титрования доз монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества, входящие в состав препарата. Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата Амлодипин-Валсартан (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Рекомендуемая начальная суточная доза – 1 таблетка препарата Амлодипин-Валсартан, в дозе 5 мг+80 мг или 5 мг+160 мг или 10 мг+160 мг (максимальная суточная доза по амлодипину – 10 мг). Пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля АД, суточная доза препарата может быть постепенно увеличена под наблюдением врача. Увеличивать дозу можно через 1-2 недели после начала терапии. Максимальная суточная доза препарата Амлодипин-Валсартан составляет 10 мг+320 мг в сутки (две таблетки, в дозировке 5 мг+160 мг).

В случае развития симптоматической артериальной гипотензии при применении препарата рекомендуется уменьшить дозу препарата.

Применение у пациентов старше 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы препарата до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5 мг+80 мг или 5 мг+160 мг.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Применение препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК > 30 мл/мин) коррекции начальной дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Вследствие наличия в составе валсартана и амлодипина, препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и обструктивными заболеваниями печени. У таких пациентов рекомендуется уменьшение начальной дозы препарата до таблетки, содержащей наименьшую дозу амлодипнна (5 мг+80 мг или 5 мг+160 мг). У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) небилиарного генеза без явлений холестаза суточная доза валсартана не должна превышать 80 мг. Соответственно, у пациентов данной категории максимальная рекомендованная доза препарата Амлодипин-Валсартан составляет 5 мг+80 мг.

При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата Амлодипин-Валсартан противопоказано.

Побочное действие

Нежелательные реакции систематизированы в соответствии с Классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1 /10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных).

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота возникновения**		
		Комбинированный препарат	**Амлодипин**	**Валсартан**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит	Часто	–	–
	Грипп	Часто	–	–
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение гемоглобина и гематокрита	–	–	Неизвестно
	Лейкопения	–	Очень редко	–
	Нейтропения	–	–	Неизвестно
	Тромбоцитопения	–	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность к компонентам препарата	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорексия	Нечасто	–	–
	Гиперкалиемия	Нечасто	–	–
	Гипергликемия	–	Очень редко	–
	Гиперлипидемия	Нечасто	–	–
	Гиперурикемия	Нечасто	–	–
	Гипокалиемия	Часто	–	–
	Гипонатриемия	Нечасто	–	–

Нарушения психики	Депрессия	–	Нечасто	–
	Тревожность	Редко	–	–
	Бессонница	–	Нечасто	–
	Перепады настроения	–	Нечасто	–
	Рассеянность/ Потерянность/ Растерянность	–	Редко	–
Нарушения со стороны нервной системы	Нарушения координации	Нечасто	–	–
	Головокружение	Нечасто	Часто	–
	Постуральное головокружение	Нечасто	–	–
	Дисгевзия	–	Нечасто	–
	Экстрапирамидный синдром	–	Неизвестно	–
	Головная боль	Часто	Часто	–
	Гипертензия	–	Очень редко	–
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	–
	Периферическая нейропатия, нейропатия	–	Очень редко	–
	Сонливость	Нечасто	Часто	–
	Обморок	–	Нечасто	–
	Тремор	–	Нечасто	–
	Гипестезия	–	Нечасто	–
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Редко	Нечасто	–
	Снижение остроты зрения	Нечасто	Нечасто	–
Нарушения со стороны органа слуха и	Звон в ушах	Редко	Нечасто	–
	Вертиго	Нечасто	–	Нечасто

лабиринтные нарушения				
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто	Часто	–
	Синкопальное состояние	Редко	–	–
	Тахикардия	Нечасто	–	–
	Аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий	–	Очень редко	–
	Инфаркт миокарда	–	Очень редко	–
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	–	Часто	–
	Артериальная гипотензия	Редко	Нечасто	–
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	–	–
	Васкулит	–	Очень редко	Неизвестно
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Одышка	–	Нечасто	–
	Боль в глотке и гортани	Нечасто	–	–
	Ринит	–	Нечасто	–
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Абдоминальный дискомфорт, боль в области верхней части живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Нарушение стула	–	Нечасто	–
	Запор	Нечасто	–	–
	Диарея	Нечасто	Нечасто	–
	Сухость слизистой оболочки полости	Нечасто	Нечасто	–

	рта			
	Диспепсия	–	Нечасто	–
	Гастрит	–	Очень редко	–
	Гиперплазия десен	–	Очень редко	–
	Тошнота	Нечасто	Часто	–
	Панкреатит	–	Очень редко	–
	Рвота	–	Нечасто	–
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Изменение показателей функциональных проб печени, включая повышение концентрации билирубина	–	Очень редко*	Неизвестно
	Гепатит	–	Очень редко	–
	Внутрипеченочный холестаз, желтуха	–	Очень редко	–
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция/кожная алопеция	–	Нечасто	–
	Ангионевротический отек	–	Очень редко	Неизвестно
	Буллезный дерматит	–	–	Неизвестно
	Эритема	Нечасто	–	–
	Многоформная эритема	–	Очень редко	–
	Экзантема	Редко	Нечасто	–
	Гипергидроз	Редко	Нечасто	–
	Фотосенсибилизация	–	Нечасто	–
	Кожный зуд	Редко	Нечасто	Неизвестно

	Геморрагическая сыпь/Пурпура	–	Нечасто	–
	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
	Изменение цвета кожи	–	Нечасто	–
	Крапивница и другие формы кожной сыпи	–	Очень редко	–
	Эксфолиативный дерматит	–	Очень редко	–
	Синдром Стивенса-Джонсона	–	Очень редко	–
	Отек Квинке	–	Очень редко	–
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Нечасто	Нечасто	–
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	–
	Припухлость суставов	Нечасто	–	–
	Мышечные спазмы	Редко	Нечасто	–
	Миалгия	–	Нечасто	Неизвестно
	Припухлость лодыжек/голеностопных суставов	–	Нечасто	–
	Ощущение тяжести во всем теле	Редко	–	–
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение содержания креатинина в сыворотке крови	–	–	Неизвестно
	Нарушения мочеиспускания	–	Нечасто	–
	Никтурия	–	Нечасто	–
	Поллакиурия	Редко	Нечасто	–

	Полиурия	Редко	–	–
	Нарушения функции почек, почечная недостаточность	–	–	Неизвестно
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Импотенция	–	Нечасто	–
	Эректильная дисфункция	Редко	–	–
	Гинекомастия	–	Нечасто	–
Общие расстройства	Астения	Часто	Нечасто	–
	Ощущение дискомфорта, повышенная утомляемость/ недомогание	–	Нечасто	–
	Усталость	Часто	Часто	Нечасто
	Отек лица	Часто	–	–
	«Приливы» крови к лицу, ощущение жара	Часто	–	–
	Боль в грудной клетке	–	Нечасто	–
	Отек/Отеки	Часто	Часто	–
	Периферические отеки	Часто	–	–
	Боль	–	Нечасто	–
	Пастозность	Часто	–	–
Лабораторные показатели	Повышение содержания калия в плазме крови	–	–	Неизвестно
	Увеличение массы тела	–	Нечасто	–
	Снижение массы тела	–	Нечасто	–

* чаще связано с холестазом

Передозировка

Симптомы:

Данные о случаях передозировки препарата на настоящее время отсутствуют. При передозировке валсартана основным проявлением является выраженное снижение АД, сопровождающееся головокружением. Передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении выраженной и длительной системной артериальной гипотензии вплоть до развития шока с летальным исходом.

Лечение:

Если препарат был принят недавно, следует вызвать рвоту или провести промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение 2 часов после приема амлодипина значительно уменьшало его абсорбцию.

Рекомендуется перевод пациента в горизонтальное положение с возвышенным положением нижних конечностей, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль объема циркулирующей крови (ОЦК) и диуреза, поддержание функции сердечно-сосудистой системы, введение плазмозамещающих растворов.

Если, несмотря на вышеуказанные консервативные меры, у пациента сохраняется артериальная гипотензия, с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазопрессорных препаратов при отсутствии противопоказаний к их применению.

Для устранения последствий блокады кальциевых каналов может быть эффективным внутривенное введение глюконата кальция.

Выведение валсартана и амлодипина при проведении гемодиализа маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин

Другие гипотензивные и антиангинальные препараты

Амлодипин может безопасно применяться для лечения артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдалось, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарона и хинидина).

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами.

Этанол, барбитураты, нейролептики, антидепрессанты, наркотические анальгетики, средства для общей анестезии (изофлуран)

Возможно усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина и увеличение риска ортостатической гипотензии.

Другие препараты, способные снижать артериальное давление

Можно ожидать, что некоторые препараты (например, баклофен и амифостин), благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать антигипертензивное действие амлодипина. Необходим контроль АД и функции почек, а также коррекция дозы амлодипина в случае необходимости.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид

Снижение антигипертензивного действия амлодипина (из-за задержки жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Препараты кальция

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

Дантролен (при внутривенном введении)

В экспериментах на животных после введения верапамила и дантролена (внутривенно) наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения БМКК (в т.ч. амлодипина) и дантролена у пациентов со злокачественной гипертермией.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику амлодипина

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пожилых пациентов (от 69 до 87 лет) с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57%. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади кривой «концентрация-время» (AUC) на 22%). Клиническое значение этих эффектов неясно.

Ритонавир (мощный ингибитор изофермента CYP3A4) увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе амлодипина.

Не исключено, что мощные ингибиторы изоферменты CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут в большей степени увеличивать концентрацию амлодипина в плазме крови, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4 (особенно у пожилых пациентов).

Кларитромицин

Кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4

Данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует с осторожностью применять амлодипин одновременно с индукторами изофермента CYP3A4 (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного), тщательно контролировать АД при их одновременном применении (возможно ослабление антигипертензивного действия амлодипина).

Грейпфрутовый сок

Одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять амлодипин и грейпфрутовый сок одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента цитохрома Р450 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление его антигипертензивного действия.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды

При однократном совместном приеме не оказывают существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Силденафил

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Циметидин

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

Влияние амлодипина на фармакокинетику других лекарственных средств

Симвастатин

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77%. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Аторвастатин

Повторное совместное применение амлодипина в дозе в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями фармакокинетических показателей AUC (увеличение в среднем на 18%) C_{max} и TC_{max} аторвастатина.

Циклоспорин

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином существует риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того, чтобы избежать токсичности этого препарата при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих)

Ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) являются субстратами CYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличивать их экспозицию.

Этанол

Амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Препараты лития

При совместном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Тасонермин

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию тасонермина в плазме крови. В таких случаях необходимо регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

Дигоксин

Амлодипин не оказывает влияние на концентрацию дигоксина в сыворотке крови и его почечный клиренс у здоровых добровольцев. В исследованиях in vitro амлодипин не влиял на связывание дигоксина с белками плазмы крови.

Варфарин

Амлодипин не оказывает существенное влияние на действие варфарина (протромбиновое время). В исследованиях in vitro амлодипин не влиял на связывание варфарина с белками плазмы крови.

Фенитоин

В исследованиях in vitro амлодипин не влиял на связывание фенитоина с белками плазмы крови.

Прочие взаимодействия

Амлодипин может безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

В отличие от других БМКК, не было обнаружено клинически значимого взаимодействия амлодипина при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе с индометацином. В исследованиях in vitro амлодипин не влиял на связывание индометацина с белками плазмы крови.

Валсартан

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствуют клинически значимые взаимодействия со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, глибенкламидом.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение АРА II, включая валсартан, с другими препаратами, оказывающими влияние на РААС (такими как ингибиторы АПФ или алискирен), связано с повышенной частотой развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется проводить контроль артериального давления, функции почек и содержания электролитов у пациентов, принимающих валсартан и другие лекарственные средства, оказывающие влияние на РААС.

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Лекарственные средства, которые могут привести к увеличению содержания калия в плазме крови

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (в т.ч. спиронолактона, эплеренона, триамтерена, амилорида), препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая гепарин), может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови, и у пациентов с сердечной недостаточностью – к увеличению концентрации креатинина сыворотки крови. Если такое комбинированное лечение признано необходимым, следует соблюдать осторожность.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)).

При одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах (≥3 г в сутки), возможно уменьшение антигипертензивного действия валсартана. При применении АРА II одновременно с НПВП возможно ухудшение функции почек и увеличение содержания калия в плазме крови. При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП до начала лечения необходимо провести оценку функции почек и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

Белки-переносчики

По результатам исследования in vitro на культурах печени валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (C_{max} и AUC).

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и усиление, в связи с этим, токсических проявлений, поэтому рекомендуется проводить контроль содержания лития в сыворотке крови. Риск токсических проявлений, связанных с

применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом валсартан и диуретиками.

Диуретики

У пациентов, принимающих диуретики (и особенно в тех случаях, когда диуретическая терапия была начата недавно), после начала терапии валсартаном иногда может развиваться чрезмерное снижение артериального давления. Риск развития симптоматической артериальной гипотензии при применении валсартана может быть сведен к минимуму путем прекращения приема диуретиков до начала лечения.

Комбинация Амлодипина и Валсартана

Другие антигипертензивные препараты

Часто используемые гипотензивные препараты (например, альфа-адреноблокаторы, диуретики) и другие лекарственные препараты, которые могут вызывать гипотензивные побочные эффекты (например, трициклические антидепрессанты, альфа-адреноблокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы), могут усилить гипотензивный эффект комбинации амлодипина и валсартана.

Особые указания

Комбинация Амлодипина и Валсартана

Артериальная гипертензия

Эффективность и безопасность применения амлодипина, валсартана и комбинации амлодипина и валсартана при гипертоническом кризе не установлена.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / период после перенесенного инфаркта миокарда

При остром инфаркте миокарда применение амлодипина возможно только после стабилизации показателей гемодинамики.

Хотя в целом БМКК следует с осторожностью применять у пациентов с ХСН, в кратко- и долгосрочных клинических исследованиях амлодипин не увеличивал смертность или частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН. На фоне применения амлодипина у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования сердечной недостаточности.

У пациентов с ХСН или после перенесенного инфаркта миокарда, при применении препаратов валсартана, часто отмечается некоторое снижение АД, в связи с чем рекомендуется контроль АД в начале терапии. При условии соблюдения рекомендаций по

режиму дозирования обычно не возникает необходимости отмены валсартана по причине артериальной гипотензии. Оценка состояния пациентов с ХСН должна включать оценку функции почек.

Вследствие ингибирования РААС у некоторых пациентов возможны нарушения функции почек. У пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA, функция почек которых зависит от состояния РААС, лечение ингибиторами АПФ и АРА II может сопровождаться олигурией и/или нарастанием азотемии и в редких случаях развитием острой почечной недостаточности и/или летальным исходом. Поэтому у данных категорий пациентов перед применением валсартана, а также периодически во время лечения препаратом, необходимо проводить оценку функции почек.

Нарушение функции почек

Опыт применения амлодипина и валсартана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела) и у пациентов, находящихся на гемодиализе, отсутствует, поэтому применение препарата Амлодипин-Валсартан у таких пациентов противопоказано.

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (СКФ менее 30-89 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела) коррекция начальной дозы препарата Амлодипин-Валсартан не требуется.

Нарушение функции печени

Контролируемые исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. У небольшого количества пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью отмечено увеличение $T_{1/2}$ амлодипина.

Пациенты с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) без явлений холестаза при необходимости применения препарата Амлодипин-Валсартан должны находиться под наблюдением врача.

Аортальный стеноз / митральный стеноз / гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, препарат Амлодипин-Валсартан следует с осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. У пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе) применение препарата Амлодипин-Валсартан противопоказано.

Амлодипин

Ишемическая болезнь сердца

В редких случаях у пациентов с ишемической болезнью сердца (особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии после начала применения БМКК или после увеличения их дозировки.

Синдром «отмены»

Не смотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата. Амлодипин не предотвращает развитие синдрома «отмены» при резком прекращении бета-адреноблокаторов.

Периферические отеки

Незначительно или умеренно выраженные периферические отеки были наиболее частым нежелательным явлением амлодипина в клинических исследованиях. Частота возникновения периферических отеков возрастает с увеличением дозы (при применении амлодипина в дозе 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в сутки отеки возникали соответственно у 1,8%, 3% и 10,8% пациентов). Следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением амлодипина, от симптомов прогрессирования левожелудочковой сердечной недостаточности.

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. В клинических исследованиях частота нежелательных явлений у пациентов в возрасте $\geq$ 65 лет была примерно на 6% выше, чем у более молодых пациентов. За пациентами данной возрастной категории необходимо более тщательное наблюдение. Рекомендуется применение более низкой начальной дозы амлодипина (5 мг в сутки).

Прочее

В период терапии амлодипином необходимо контролировать массу тела и потребление поваренной слои, показано назначение соответствующей диеты.

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Валсартан

Гиперкалиемия

При одновременном применении валсартана с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими

заменителями соли, или с другими препаратами, которые могут вызывать повышение содержания калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки

Применение валсартана коротким курсом у пациентов с реноваскулярной гипертензией, развившейся вторично вследствие одностороннего стеноза артерии единственной почки, не приводит к сколько-нибудь существенному изменению показателей почечной гемодинамики, концентрации креатинина сыворотки крови или азота мочевины крови. Однако, учитывая, что другие лекарственные средства, влияющие на РААС, могут вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом единственной почки, в качестве меры предосторожности рекомендуется контроль этих показателей.

Первичный гиперальдостеронизм

Валсартан неэффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.

Трансплантация почки

Данные по безопасности применения валсартана у пациентов, перенесших трансплантацию почки, отсутствуют.

Дефицит в организме натрия и/или снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)

У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или сниженным ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения препаратом может развиваться артериальная гипотензия, сопровождающаяся клиническими проявлениями. Перед началом лечения препаратом валсартан следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или восполнить ОЦК, в том числе, путем уменьшения дозы диуретика.

Ангионевротический отек, включая отек Квинке

Ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых складок, приводящий к обструкции дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки и/или отек языка, встречался у пациентов, получавших валсартан, у некоторых из этих пациентов ранее возникал ангионевротический отек на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата валсартана в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно отменен, возобновление приема валсартана противопоказано.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

При лечении препаратами, влияющими на РААС, особенно при их комбинации, у чувствительных пациентов сообщалось о выраженном снижении АД, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность). Требуется соблюдать осторожность при комбинации АРА II, включая валсартан, с другими препаратами, блокирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и осуществлять работу с механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 80 мг, 5 мг + 160 мг, 10 мг + 160 мг.

По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПХТФЭ.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Представитель компании В.В. Вербилович