МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАЛЗ КОМБИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005396-051119
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Валз Комби

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + валсартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка 5 мг + 80 мг содержит:

действующие вещества: амлодипина безилат - 6,95 мг, в пересчете на амлодипин основание - 5,00 мг, валсартан - 80,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) - 25,25 мг, повидон (К30) - 8,50 мг, кроскармеллоза натрия - 8,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 38,42 мг, тальк - 2,04 мг, магния стеарат - 1,02 мг;

состав оболочки: Опадрай желтый 03В220017 (гипромеллоза - 3,200 мг, титана диоксид (Е171) - 1,024 мг, макрогол 400 - 0,320 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) - 0,576 мг) – 5,12 мг.

1 таблетка 5 мг + 160 мг содержит:

действующие вещества: амлодипина безилат - 6,95 мг, в пересчете на амлодипин основание - 5,00 мг, валсартан - 160,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) - 50,50 мг, повидон (К30) - 17,00 мг, кроскармеллоза натрия - 17,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) - 83,79 мг, тальк - 4,08 мг, магния стеарат - 2,04 мг;

состав оболочки: Опадрай желтый 03В220017 (гипромеллоза - 6,400 мг, титана диоксид (Е171) - 2,048 мг, макрогол 400 - 0,640 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 1,152 мг) – 10,24 мг.

1 таблетка 10 мг + 160 мг содержит:

действующие вещества: амлодипина безилат - 13,90 мг, в пересчете на амлодипин основание - 10,00 мг, валсартан – 160,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, (тип 101) – 50,50 мг, повидон (К30) – 17,00 мг, кроскармеллоза натрия – 17,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 76,84 мг, тальк – 4,08 мг, магния стеарат – 2,04 мг;
состав оболочки: Опадрай белый 03В28796 (гипромеллоза – 6,400 мг, титана диоксид (Е171) – 3,200 мг, макрогол 400 – 0,640 мг) – 10,24 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 5 мг + 80 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «I» на одной стороне и «LD» на другой стороне.

Таблетки 5 мг + 160 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «2» на одной стороне и «LD» на другой стороне.

Таблетки 10 мг + 160 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с гравировкой «3» на одной стороне и «LD» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (БМКК + ангиотензина II рецепторов антагонист)
Код АТХ: C09DB01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие – антигипертензивное.

Фармакодинамика

Препарат Валз Комби 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), валсартан — к классу антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим антигипертензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым при раздельном их применении.

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата, 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 общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и снижение АД.

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 сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня катехоламинов при длительном применении.

При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах вызывает уменьшение сопротивления почечных сосудов, повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и улучшение почечного кровотока без изменения фильтрационной фракции и степени протеинурии.

Снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость. При применении амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями электрокардиограммы.

Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

Валсартан

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенным для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за прессорный и ряд других эффектов ангиотензина II.

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

При применении антагонистов ангиотензина II не происходит ингибирования АПФ и накопления брадикинина или субстанции Р, в связи с чем развитие сухого кашля маловероятно.

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 больных с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением ЧСС.

Антигипертензивный эффект препарата проявляется в течение 2 ч у большинства пациентов после разового приема валсартана. Максимальное снижение АД развивается через 4–6 ч. Эффект препарата 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 при длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается синдромом отмены (резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями). Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (II–IV класса по классификации NYHA) приводит к значительному уменьшению числа госпитализаций по поводу ХСН. При приеме валсартана у пациентов с левожелудочковой недостаточностью (стабильное клиническое течение) или с нарушением функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности.

Амлодипин + Валсартан

Комбинация амлодипина и валсартана аддитивно дозозависимо в терапевтическом диапазоне доз снижает АД. После приема одной дозы комбинации амлодипин + валсартан антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов.

Внезапное прекращение приема препарата не сопровождается резким повышением АД (отсутствует синдром отмены).

Терапевтическая эффективность не зависит от возраста, пола, расы пациента и индекса массы тела.

При применении комбинированной терапии амлодипин + валсартан достигается сопоставимый контроль АД при меньшей вероятности развития периферических отеков у пациентов с ранее достигнутым контролем АД и выраженными периферическими отеками на фоне терапии амлодипином.

Фармакокинетика

Фармакокинетика комбинированного препарата амлодипин + валсартан характеризуется линейностью.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах его максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 6–12 ч. Величина абсолютной

биодоступности составляет в среднем 64–80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения (V_d) составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях in vitro показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

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

Выведение

Выведение амлодипина из плазмы носит двухфазный характер с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно от 30 до 50 ч. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после применения в течение 7–8 дней. 10% неизмененного амлодипина и 60% амлодипина в виде метаболитов выводится почками.

Валсартан

Всасывание

После приема внутрь валсартана C_{max} в плазме крови достигается в течение 2–4 ч. Средняя абсолютная биодоступность — 23%. При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)) на 40% и C_{max} в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 ч 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

V_d валсартана в равновесном состоянии после внутривенного (в/в) введения составляет около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения препарата 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 имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер (T1/2α <1 ч и T1/2β — около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). После в/в введения, плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, почечный клиренс — 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана — 6 ч.

Амлодипин + Валсартан

После приема внутрь комбинированного препарата Валз Комби (амлодипин + валсартан) C_{max} валсартана и амлодипина достигаются через 3 и 6–8 ч соответственно. Скорость и степень всасывания препарата эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Детский возраст

Фармакокинетические особенности применения комбинированного препарата амлодипин+валсартан у детей до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Время достижения C_{max} 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 пожилых пациентов системное воздействие валсартана было несколько более выраженным, чем у молодых, однако эти показатели не были клинически значимыми. 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 нарушением 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 изменение начальной дозы у пациентов с начальными и умеренными нарушениями функции почек (КК 30–50 мл/мин).

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 хроническими заболеваниями печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и средней степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) биодоступность (согласно AUC) валсартана

удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Препарат следует применять 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 вспомогательным компонентам препарата;
- наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии АРА II;
- тяжелая (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степень нарушений функции печени, билиарный цирроз, холестаз;
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), гемодиализ;
- беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм. рт. ст.), коллапс;
- шоковое состояние, в том числе кардиогенный шок;
- 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 (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- дети и подростки до 18 лет (безопасность применения не установлена).

С осторожностью:

- наследственный ангионевротический отек, либо ангионевротический отек на фоне терапии АРА II или ингибиторами АПФ в анамнезе (следует соблюдать особую осторожность);
- хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA;

- ишемическая болезнь сердца с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий; пациенты с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA, функция почек которых зависит от состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- острый инфаркт миокарда (и в период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия;
- аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- артериальная гипотензия;
- синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия);
- одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4;
- пожилой возраст;
- нарушение функции почек с КК менее 10 мл/мин (нет клинических данных);
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли;
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота, лечение большими дозами диуретиков); гипонатриемия;
- печеночная недостаточность; нарушения функции печени легкой и умеренной степени тяжести (≤ 9 баллов по шкале 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

Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск их применения 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, маловодие и нарушения функции почек у новорожденных.

Комбинированный препарат Валз Комби (амлодипин + валсартан), как и любой другой препарат, оказывающий непосредственное влияние на РААС, не следует назначать при

беременности и женщинам, желающим забеременеть. Пациентки детородного возраста должны быть проинформированы о возможном риске для плода, связанном с применением препаратов, влияющих на РААС. Если беременность выявлена в период лечения комбинированным препаратом амлодипин + валсартан, препарат следует отменить как можно скорее.

Неизвестно, проникает ли валсартан и/или амлодипин в грудное молоко. Поскольку в экспериментальных исследованиях отмечено выделение валсартана с грудным молоком, не рекомендуется применять комбинированный препарат Валз Комби в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи.

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан в дозе 5 мг + 80 мг, 5 мг +160 мг или 10 мг + 160 мг.

Начинать прием препарата рекомендовано с дозы 5 мг + 80 мг один раз в сутки. Увеличивать дозу можно через 1-2 недели после начала терапии. Пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля АД, суточная доза препарата может быть постепенно увеличена под наблюдением врача: рекомендуемая максимальная суточная доза (по амлодипину) 10 мг + 160 мг; максимальная суточная доза препарата: 10 мг + 320 мг (2 таблетки препарата Валз Комби в дозировке 5 мг + 160 мг 1 раз в сутки).

Для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) и для пациентов с нарушениями функции печени или заболеваниями печени без явлений холестаза возможно уменьшение начальной дозы препарата до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. 1 таблетка, содержащая комбинацию амлодипин + валсартан в дозе 5 мг + 80 мг или 5 мг + 160 мг.

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность применения комбинации амлодипин + валсартан оценена более чем у 2613 пациентов.

Нежелательные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 <1/10); нечасто (≥ 1/1000 <1/100); редко (≥ 1/10000 <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, побочные реакции распределены в порядке уменьшения их значимости.

Амлодипин + валсартан

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - назофарингит, грипп.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гипокалиемия; нечасто - анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипонатриемия.

Нарушения психики: редко - тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - нарушения координации, головокружение, сонливость, постуральное головокружение, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - ухудшение зрения; редко - нарушение зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго; редко - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - тахикардия, ощущение сердцебиения; редко - синкопальное состояние.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто - ортостатическая гипотензия; редко - выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - кашель, боль в глотке и гортани.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто - диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - эритема, кожная сыпь; редко - экзантема, гипергидроз, кожный зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - припухлость суставов, боль в спине, артралгия; редко - мышечные спазмы, ощущение тяжести во всем теле.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - поллакиурия, полиурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко - эректильная дисфункция.

Общие расстройства: часто - пастозность, отек лица, астения, периферические отеки, повышенная утомляемость, «приливы» крови к лицу, астения, чувство жара.

В сравнительных и плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота периферических отеков была ниже у пациентов, получавших комбинацию амлодипина с валсартаном (5,8%), чем у пациентов, получавших монотерапию амлодипином (9%).

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации азота мочевины в крови (более 3,1 ммоль/л) наблюдалось незначительно чаще в группах, получавших амлодипин + валсартан (5,5%) и валсартан в виде монотерапии (5,5%), по сравнению с группой, получавшей плацебо (4,5%).

Нежелательные явления (НЯ), характерные для каждого из компонентов, могут иметь место при применении препарата Валз Комби, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях.

Амлодипин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко - гипергликемия.

Нарушения психики: нечасто – депрессия, бессонница/нарушения сна, лабильность настроения; редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, сонливость; нечасто – нарушение вкуса, парестезия, обморок, тремор, гипестезии; очень редко – мышечный гипертонус, периферическая нейропатия, нейропатия; частота неизвестна – экстрапирамидные симптомы.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - ухудшение зрения, нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения; очень редко – аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы» крови к коже лица; нечасто – выраженное снижение АД; очень редко - васкулит.

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

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота, тошнота; нечасто – изменение стула, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, рвота; очень редко – гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение активности «печеночных» ферментов, включая повышение концентрации билирубина в

сыворотке крови (обычно связанное с холестазом), гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция, экзантема, гипергидроз, пурпура, изменение цвета кожи, фотосенсибилизация, кожный зуд, кожная сыпь; очень редко – ангионевротический отек (отек Квинке), крапивница, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – отек лодыжек; нечасто – артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушения мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства: часто – повышенная утомляемость, отеки; нечасто – астения, дискомфорт, недомогание, некардиогенная боль в сердце, боль различной локализации.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - увеличение или снижение массы тела.

Валсартан

Ниже приведены НЯ, выявленные у пациентов с артериальной гипертензией в ходе клинических исследований, а также в клинической практике и лабораторных исследованиях. Для НЯ, выявленных в клинической практике и лабораторных исследованиях, установить частоту встречаемости невозможно, поэтому для этих НЯ указано: «частота неизвестна».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – снижение гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто – абдоминальный дискомфорта, боль в верхней части живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – ангионевротический отек, буллезный дерматит, кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частота неизвестна – миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность.

Общие расстройства: нечасто – повышенная утомляемость, астения.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – повышение содержания калия в плазме крови.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о случаях передозировки комбинации амлодипин + валсартан в настоящее время отсутствуют.

Симптомы: при передозировке валсартана можно ожидать развитие выраженного снижения АД, сопровождающееся головокружением. Передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении тяжелой и длительной системной артериальной гипотензии вплоть до развития шока с летальным исходом.

Лечение: симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. 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. При выраженном снижении АД в случае передозировки препарата необходимо принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль функции сердца и дыхательной системы, перевести пациента в положение «лежа» с приподнятыми ногами, стоит уделить особое внимание объему выделяемой мочи.

При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. Для устранения действия БМКК возможно в/в введение кальция глюконата.

Выведение валсартана и амлодипина при проведении гемодиализа маловероятно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Амлодипин

Другие гипотензивные и антиангинальные препараты

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

У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно применять в сочетании с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

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

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 в/в 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 изменениями экспозиции амлодипина (увеличение 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 изофермента 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 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин 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 влияние 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 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

Исследование одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводилось. 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 (mammalion Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих)

Ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) являются субстратами CYP3A4. Поскольку амлодипин является слабым ингибитором CYP3A4, при совместном применении может увеличиваться экспозиция ингибиторов mTOR.

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).

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 с белками плазмы крови фенитоина.

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.

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).

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 РААС

Одновременное применение АРА II, включая валсартан, с другими средствами,

оказывающими влияние на РААС (такими как ингибиторы АПФ и 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 содержаия 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.

У детей и подростков артериальная гипертензия часто связана с нарушением функции почек. Рекомендовано с осторожностью применять валсартан одновременно с другими препаратами, влияющими на РААС, у пациентов данной категории, т.к. это может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Следует проводить регулярный контроль функции почек и содержания калия в сыворотке крови у пациентов данной группы.

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 ($\geq$ 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 лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом валсартан и диуретиками.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Аортальный стеноз / митральный стеноз / гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Комбинированный препарат амлодипин + валсартан обладает вазодилатирующим действием, препарат 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 не рекомендуется.

Амлодипин

Сердечно-сосудистые заболевания

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

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

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.

Хотя в целом БМКК следует с осторожностью применять у пациентов с ХСН, амлодипин в кратко- и долгосрочных клинических исследованиях 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.

Синдром «отмены»

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения амлодпином желательно проводить постепенно уменьшая дозу препарата. Амлодипин не предотвращает развитие синдрома «отмены» при резком прекращении приема 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.

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 печеночной недостаточностью при необходимости применения амлодипина должны находиться под наблюдением врача. В некоторых случаях (например, при умеренной печеночной недостаточности) рекомендуется применение более низкой начальной дозы амлодипина (2,5 мг в сутки).

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. Изменение доз амлодипина не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Прочее

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

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

Валсартан

Нарушение функции почек

Опыт безопасного применения валсартана у пациентов с КК менее 10 мл/мин и у пациентов, находящихся на гемодиализе, отсутствуют, поэтому применять валсартан у таких пациентов необходимо с осторожностью. У пациентов с КК более 10 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени без явлений холестаза применять валсартан необходимо с осторожностью.

Гиперкалиемия

При одновременном применении валсартана с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, или с другими препаратами, которые могут вызывать повышение концентрации 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 почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, в качестве меры предосторожности рекомендуется контроль этих показателей.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Трансплантация почки

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

Дефицит в организме натрия и/или снижение ОЦК

У пациентов с выраженным дефицитом 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 связок, 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 валсартана в случае развития ангионевротического отека должен быть немедленно отменен, возобновление приема валсартана запрещено.

ХСН / период после перенесенного инфаркта миокарда

У пациентов с ХСН или после перенесенного инфаркта миокарда, начинающих лечение препаратом валсартан, 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 системы 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.

Комбинированная терапия при артериальной гипертензии

При артериальной гипертензии валсартан может применяться в монотерапии, а также совместно с другими гипотензивными средствами, в частности, с диуретиками.

Комбинированная терапия в период после перенесенного инфаркта миокарда

Возможно применение валсартана в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемые после перенесенного инфаркта миокарда, а именно тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства, бета-

адреноблокаторами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. У данной категории пациентов не рекомендуется применять препарат валсартан одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку данная комбинированная терапия не имеет преимуществ перед монотерапией валсартаном или ингибитором АПФ в отношении показателей общей смертности по любой причине.

Комбинированная терапия при ХСН

При ХСН валсартан может применяться как в монотерапии, так и одновременно с другими средствами – диуретиками, сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или бета-адреноблокаторами.

У данной категории пациентов не рекомендуется применение тройной комбинированной терапии ингибиторами АПФ, бета-адреноблокатором и валсартаном.

Двойная блокада 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 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Отсутствуют данные о влиянии препарата Валз Комби на способность управлять транспортными средствами и 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, 5мг + 80 мг, 5 мг +160 мг, 10 мг + 160 мг.

По 7 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Ал.

По 4 блистера по 7 таблеток; по 2 или 7 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °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

Актавис Групп ПТС ехф., Исландия.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Балканфарма–Дупница АД, ул. Самоковское шоссе 3, Дупница 2600, Болгария.

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации Дунаевская Ю.С.