ЛП-№(005627)-(РГ-RU) от 30.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эксфотанз, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эксфотанз, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эксфотанз, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + валсартан.

Эксфотанз, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,00 мг амлодипина (в виде 6,94 мг амлодипина бесилата), 80,00 мг валсартана.

Эксфотанз, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5,00 мг амлодипина (в виде 6,94 мг амлодипина бесилата), 160,00 мг валсартана.

Эксфотанз, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10,00 мг амлодипина (в виде 13,87 мг амлодипина бесилата), 160,00 мг валсартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в подразделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эксфотанз, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, круглые двояковыпуклые. На срезе белого или почти белого цвета.

Эксфотанз, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, овальные двояковыпуклые с риской. На срезе белого или почти белого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Эксфотанз, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные двояковыпуклые с риской. На срезе белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эксфотанз показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше при артериальной гипертензии (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка препарата Эксфотанз, содержащая амлодипин + валсартан в дозе 5 мг + 80 мг, или 5 мг + 160 мг, или 10 мг + 160 мг 1 раз в сутки.

Начинать прием препарата Эксфотанз рекомендовано с дозы 5 мг + 80 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу можно через 1–2 недели после начала терапии. Пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля артериального давления (АД), суточная доза препарата может быть постепенно увеличена под наблюдением врача: максимальная суточная доза 10 мг + 160 мг (по амлодипину), 5 мг + 320 мг (по валсартану). Максимальная суточная доза препарата Эксфотанз: 10 мг + 320 мг.

Пациент, получающий валсартан и амлодипин в разных таблетках/капсулах, может быть переведен на прием препарата Эксфотанз в таблетках, содержащих ту же дозировку действующих веществ.

У пациентов, которым может потребоваться многокомпонентная медикаментозная терапия для достижения целевых значений АД, лечение может быть начато с препарата Эксфотанз. Следует тщательно оценить соотношение «польза – риск» при выборе препарата Эксфотанз в качестве начальной терапии артериальной гипертензии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥30 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) коррекция начальной дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Вследствие наличия в составе валсартана и амлодипина препарат Эксфотанз следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы препарата Эксфотанз до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т. е. 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан в дозе 5 мг + 80 мг или 5 мг + 160 мг.

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

Так как оба действующих вещества препарата одинаково хорошо переносятся при применении в соответствующих дозах как у пациентов пожилого возраста (≥65 лет), так и у пациентов младше данной возрастной категории, то не требуется коррекция начальной дозы препарата у данных пациентов. Следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т. е. 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан в дозе 5 мг + 80 мг или 5 мг + 160 мг.

Дети

Поскольку данных о безопасности и эффективности комбинации амлодипин + валсартан у детей и подростков (младше 18 лет) недостаточно, препарат Эксфотанз не рекомендуется применять у пациентов данной категории.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Наследственный ангионевротический отек, ангионевротический отек на фоне предшествующей терапии антагонистами рецептора ангиотензина II (АРА II).
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз, холестаз.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела), гемодиализ.
- Планирование беременности, беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.)
- Шоковое состояние, в том числе кардиогенный шок.
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка.
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек средней и тяжелой степени (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Дети и подростки до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Гиперкалиемия, дефицит в организме натрия и/или уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК).
- Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия в плазме крови.
- Односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.
- Митральный или аортальный стеноз легкой и умеренной степени и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации NYHA.
- Острый коронарный синдром, состояние после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда.
- Нарушение функции печени легкой (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и средней (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести, обструктивные заболевания желчевыводящих путей.
- Одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Особые указания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пациенты с гипонатриемией и/или уменьшением ОЦК

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, принимающих терапию комбинацией амлодипин + валсартан, в 0,4 % случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия.

У пациентов с активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) (например, у пациентов с дегидратацией и/или гипонатриемией, принимающих диуретики в высоких дозах) при приеме АРА II возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Эксфотанз рекомендовано провести коррекцию содержания натрия и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

При развитии выраженного снижения АД следует уложить пациента в горизонтальное положение с приподнятыми ногами и при необходимости провести внутривенно (в/в) инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. Терапию препаратом Эксфотанз можно продолжить после стабилизации АД.

Гиперкалиемия

При одновременном применении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, биологически активных добавок, содержащих калий, или других препаратов, способных повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин), следует соблюдать осторожность. Необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Стеноз почечной артерии

Препарат Эксфотанз следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией на фоне одностороннего или двустороннего стеноза почечной артерии или стеноза артерии единственной почки, учитывая возможность увеличения сывороточных концентраций мочевины и креатинина.

Нарушения функции почек

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени. Одновременное применение АРА II, в том числе, валсартана, или ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушениями функции почек средней и тяжелой степени (СКФ < 60 мл/мин/1,73м2 площади поверхности тела). Нет данных по применению комбинации амлодипин + валсартан у пациентов с трансплантированной почкой.

Нарушение функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Валсартан преимущественно выводится в неизмененном виде через кишечник с желчью, в то время как амлодипин интенсивно метаболизируется в печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эксфотанз у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (особенно при обструктивных заболеваниях желчевыводящих путей).

Ангионевротический отек

При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, вызывающего обструкцию дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. В случае развития ангионевротического отека терапию препаратом следует незамедлительно прекратить без повторного возобновления.

ХСН, состояние после перенесенного инфаркта миокарда

В целом у пациентов с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК).

Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью во всех случаях следует определять состояние функции почек.

Острый инфаркт миокарда

В начале терапии амлодипином (или при увеличении его дозы) возможно усугубление стенокардии и развитие острого инфаркта миокарда, в особенности у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС).

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Данный препарат содержит лактозу. При наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции применять этот препарат не следует.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, с 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 АД

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

Возможно 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 (в/в) наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточностью, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения БМКК (в т.ч. амлодипина) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

дантролена у пациентов со злокачественной гипертермией.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику амлодипина

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При применении амлодипина в дозе 5 мг/сут одновременно с дилтиаземом в дозе 180 мг/сут у пациентов пожилого возраста отмечается замедление метаболизма амлодипина в 1,6 раз. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводило к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади по кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Клиническое значение этих эффектов неясно. Ритонавир (мощный ингибитор изофермента CYP3A4) увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе амлодипина.

При применении амлодипина одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно выраженное увеличение системной экспозиции амлодипина. Необходимо с осторожностью применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4 (особенно у пациентов пожилого возраста).

Кларитромицин

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

Грейпфрутовый сок

В клиническом исследовании у 20 здоровых добровольцев не было выявлено значительных изменений фармакокинетики при однократном приеме амлодипина в дозе 10 мг с 240 мл грейпфрутового сока. Однако не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и усиление его антигипертензивного действия.

Индукторы изофермента CYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, препараты, содержащие Зверобой продырявленный)

При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может варьироваться. Поэтому показаны контроль АД и коррекция дозы амлодипина как во время лечения индукторами изофермента CYP3A4, так и после их отмены, особенно при применении сильных индукторов изофермента CYP3A4 (например,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

рифампицина, препаратов, содержащих Зверобой продырявленный). Возможно ослабление антигипертензивного действия амлодипина.

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 снизить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

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%): максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и время достижения максимальной концентрации (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 изофермента CYP3A4. Поскольку амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, при совместном применении может увеличиваться экспозиция ингибиторов mTOR.

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.

Этанол

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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена

Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, с другими препаратами, влияющими на РААС (такими как ингибиторы АПФ и алискирен), приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек, по сравнению с монотерапией. Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови.

Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Эксфотанз, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек средней или тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) и не рекомендовано 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.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и усиление токсических проявлений, в связи с чем при одновременном применении указанных препаратов рекомендовано проводить контроль содержания лития в сыворотке крови. При одновременном применении диуретиков с препаратами лития риск развития его токсического эффекта может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

дополнительно увеличиваться при добавлении препарата Эксфотанз к терапии.

Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать увеличение содержания калия в плазме крови (например, с гепарином и др.), а у пациентов с сердечной недостаточностью также к увеличению концентрации креатинина в плазме крови. Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

Применение АРА II одновременно с НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2 и ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах (≥ 3 г в сутки), может привести к ослаблению антигипертензивного действия. У пациентов пожилого возраста, пациентов со сниженным ОЦК (в том числе получающих терапию диуретическими средствами) или с нарушением функции почек одновременное применение АРА II и НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может увеличить риск развития нарушений функции почек. В начале терапии или при коррекции режима дозирования у пациентов, принимающих АРА II и НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, рекомендуется проводить контроль функции почек и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

Ингибиторы белков-переносчиков

По результатам исследования *in vitro* валсартан является субстратом для белков- переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (например, рифампицин, циклоспорин) и ингибитором белка-переносчика MRP2 (например, ритонавир) может приводить к увеличению системной биодоступности валсартана.

Другие

При монотерапии валсартаном не выявлено клинически значимых взаимодействий со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Резюме рисков

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Как и для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Эксфотанз при беременности.

Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода.

Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. При непреднамеренном приеме валсартана беременными описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

Данных о применении амлодипина у беременных недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод. В доклинических исследованиях при применении амлодипина у животных в дозах, в 8 раз превышающих максимальную рекомендованную дозу 10 мг, продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

В случае, если беременность диагностирована в период лечения препаратом Эксфотанз, препарат следует отменить как можно раньше.

Клинические аспекты

Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием

Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развитие послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.

Риск со стороны плода/новорожденного

Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибели плода. При непреднамеренном приеме препаратов АРА II при беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода. Новорожденных, матери которых получали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

терапию АРА II, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии. Данные доклинических исследований

Амлодипин

Не отмечено явлений тератогенности или эмбриофетальной токсичности при применении амлодипина малеата внутрь при беременности у крыс и кроликов в дозах 10 мг амлодипина малеата/кг в сутки во время основных периодов органогенеза. Размер потомства, однако, значительно уменьшался (приблизительно на 50 %), а частота внутриутробной гибели потомства увеличивалась (приблизительно в 5 раз).

При применении в указанных дозах амлодипин также увеличивал продолжительность гестации и родов у крыс.

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг), и у кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей в суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).

Амлодипин и валсартан

В изучении эмбриофетального развития у крыс с применением амлодипина и валсартана внутрь в суточных дозах 5 + 80 мг/кг, 10 + 160 мг/кг и 20 + 320 мг/кг при высоких дозах отмечены эффекты как со стороны матери, так и плода (задержка развития и отклонения в развитии были отмечены на фоне значимой материнской токсичности). Доза, не сопровождающаяся побочным влиянием на эмбриофетальное развитие, составляет 10 + 160 мг амлодипина и валсартана в сутки соответственно. Данные дозы в 4,3 и 2,7 раз превышают системную экспозицию у человека при применении в максимальной рекомендованной суточной дозе (10 + 320 мг для пациента с массой тела 60 кг).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лактация

Амлодипин

Отмечено выделение амлодипина с грудным молоком. Подсчитано, что младенец получает в пределах 3–7 %, максимально 15 % от материнской дозы. Влияние амлодипина на младенцев не изучено.

Валсартан

Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. В доклинических исследованиях отмечено выделение валсартана с молоком лактирующих крыс.

Амлодипин и валсартан

Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данных о влиянии амлодипина и валсартана на фертильность у человека нет. В доклинических исследованиях не отмечено влияния амлодипина или валсартана на фертильность у крыс.

Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Эксфотанз не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при осуществлении указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций (НР)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Ниже в соответствии с системно-органным классом (СОК) указаны НР по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении амлодипина и валсартана в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000, но < 1/100), редко (от ≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

СОК	**Нежелательная реакция**	**Частота**		
		Амлодипин + валсартан	**Амлодипин**	**Валсартан**
Инфекции и инвазии	Назофарингит, грипп	Часто	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения	-	-	Частота неизвестна
	Лейкопения	-	Очень редко	-
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой	-	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Редко	Очень редко	-
	Гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь	-	-	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия,	Нечасто	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	гиперурикемия, гипонатриемия			
	Гипергликемия	-	Очень редко	-
	Гипокалиемия	Часто	-	-
Психические нарушения	Депрессия, бессонница, лабильность настроения	-	Нечасто	-
	Тревога	Редко	-	-
	Спутанность сознания	-	Редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Нарушение координации	Нечасто	-	-
	Головокружение	Нечасто	Часто	-
	Постуральное головокружение	Нечасто	-	-
	Нарушение вкуса	-	Нечасто	-
	Экстрапирамидные нарушения	-	Частота неизвестна	-
	Головная боль	Часто	Часто	-
	Мышечный гипертонус	-	Очень редко	-
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	-
	Периферическая нейропатия, нейропатия	-	Очень редко	-
	Сонливость	Нечасто	Часто	-
	Обморок, тремор, гипестезия	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны органа зрения	Ухудшение зрения	Нечасто	Нечасто	-
	Диплопия	-	-	-
	Нарушение зрения	Редко	Нечасто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	Редко	-	-
	Вертиго	Нечасто	-	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто	Часто	-
	Синкопальное состояние	Редко	-	-
	Тахикардия	Нечасто	-	-
	Аритмии (включая брадикардию, фибрилляцию предсердий, желудочковую тахикардию), инфаркт миокарда	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Ощущение «прилива» крови к коже лица, «приливы» жара	Часто	Часто	-
	Артериальная гипотензия	Редко	Нечасто	-
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	-	-
	Артериальная гипертензия	-	-	-
	Васкулит	-	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Одышка, ринит	-	Нечасто	-
	Боль в глотке и гортани	Нечасто	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	Чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота	Нечасто	Часто	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Нарушение работы кишечника, диспепсия, рвота	-	Нечасто	-
	Запор	Нечасто	-	-
	Диарея, сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Нечасто	-
	Гастрит, панкреатит, гиперплазия десен	-	Очень редко	-
	Тошнота	Нечасто	Часто	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени	-	-	Частота неизвестна
	Отклонение лабораторных показателей функции печени от нормы, в том числе повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	Очень редко*	Частота неизвестна
	Гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, фотосенсибилизация, пурпура, изменение цвета кожи	-	Нечасто	-
	Ангионевротический отек (отек Квинке)	-	Очень редко	Частота неизвестна
	Буллезный дерматит	-	-	Частота неизвестна
	Эритема	Нечасто	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Многоформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	-
	Экзантема	Редко	Нечасто	-
	Гипергидроз	Редко	Нечасто	-
	Кожный зуд	Редко	Нечасто	Частота неизвестна
	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной и скелетной системы и соединительной ткани	Артралгия, боль в спине	Нечасто	Нечасто	-
	Отек суставов	Нечасто	-	-
	Мышечный спазм	Редко	Нечасто	-
	Миалгия	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Отек лодыжек	-	Часто	-
	Ощущение тяжести во всем теле	Редко	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность	-	-	Частота неизвестна
	Нарушение мочеиспускания, никтурия	-	Нечасто	-
	Поллакиурия	Редко	Нечасто	-
	Полиурия	Редко	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Импотенция	-	Нечасто	-
	Эректильная дисфункция	Редко	-	-
	Гинекомастия	-	Нечасто	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	Нечасто	Нечасто
	Дискомфорт, недомогание	-	Нечасто	-
	Повышенная утомляемость	Часто	Часто	Нечасто
	Отек лица, периферические отеки, пастозность	Часто	-	-
	Некардиогенная боль в грудной клетке, боль	-	Нечасто	-
	Отеки	Часто	Часто	-
*Лабораторные и инструментальные данные***	Повышение содержания калия в плазме крови	-	-	Частота неизвестна
	Увеличение или снижение массы тела	-	Нечасто	-

* Преимущественно связано с холестазом.

** Повышение концентрации азота мочевины в плазме 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 %).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о случаях передозировки препаратом в настоящее время отсутствуют. При передозировке валсартаном основным симптомом, предположительно, является выраженная артериальная гипотензия, сопровождающаяся головокружением. Передозировка амлодипином 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. При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии при передозировке амлодипином необходимо перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, принять активные меры по поддержанию функции сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, тщательный контроль ОЦК и диуреза.

Лечение

Лечение симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. В случае, если препарат был принят недавно, 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 отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. Для устранения блокады кальциевых каналов возможно в/в введение раствора кальция глюконата. Выведение валсартана и амлодипина при проведении гемодиализа маловероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации со средствами; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с блокаторами кальциевых каналов.
Код АТХ: C09DB01

Механизм действия

Комбинированный гипотензивный препарат, содержащий два действующих вещества с дополняющим друг друга механизмом контроля АД. Амлодипин, производное дигидропиридина, относится к классу БМКК, валсартан – к классу АРА II. Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим антигипертензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с АД при их раздельном применении.
Амлодипин
Амлодипин ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкомышечные волокна сосудов, что вызывает уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается как с дигидропиридиновыми, так и с недигидропиридиновыми активными центрами рецептора. Механизм сокращения миокарда и гладкомышечных волокон сосудов зависит от поступления ионов кальция из межклеточного пространства через специфические ионные каналы.
Валсартан
Валсартан – активный специфичный АРА II, предназначенный для приема внутрь. Избирательно блокирует рецепторы подтипа АТ1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышение плазменной концентрации свободного ангиотензина II вследствие блокады АТ1-рецепторов под действием валсартана может стимулировать незаблокированные АТ2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции АТ1-рецепторов. Валсартан не обладает агонистической активностью в отношении АТ1- рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа АТ2. Валсартан не ингибирует АПФ, также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. В связи с отсутствием влияния на АПФ, не потенцируются эффекты брадикинина или субстанции Р, поэтому при приеме АРА II маловероятно развитие сухого кашля.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Клиническая эффективность и безопасность

Амлодипин

Амлодипин в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией вызывает расширение кровеносных сосудов, что приводит к снижению АД (в положении «лежа» и «стоя»). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и концентрации катехоламинов в плазме крови при длительном применении амлодипина. Концентрация в плазме крови коррелирует с эффектом как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста (≥65 лет). При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов и повышению СКФ и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

Амлодипин, как и другие БМКК, у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) вызывает изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: отмечалось незначительное увеличение сердечного индекса без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ (dP/dt) и конечное диастолическое давление и конечный диастолический объем ЛЖ. Гемодинамические исследования у интактных животных и здоровых добровольцев показали, что снижение АД при применении амлодипина в диапазоне терапевтических доз не вызывает отрицательного инотропного эффекта, даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. При применении амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией снижение АД не сопровождалось нежелательными изменениями параметров электрокардиограммы (ЭКГ). Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов со стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

Валсартан

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). В клиническом исследовании, включавшем пациентов, у которых ранее при лечении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5 % случаев, при лечении тиазидным диуретиком – в 19,0 % случаев. В то же время в группе пациентов, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5 % случаев ($p < 0,05$).

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 артериальной гипертензии валсартан снижает АД, не влияя на ЧСС.

После приема внутрь разовой дозы валсартана антигипертензивный эффект развивается в течение 2 часов у большинства пациентов. Максимальное снижение АД достигается в течение 4–6 часов. Антигипертензивный эффект валсартана сохраняется в течение 24 часов после его приема. При повторном применении валсартана 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. Применение валсартана у пациентов с ХСН (II–IV функциональные классы по классификации NYHA) приводит к значительному уменьшению числа госпитализаций. Этот эффект максимально выражен у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы. У пациентов с клинически стабильной левожелудочковой недостаточностью или с нарушением функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда терапия валсартаном приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амлодипин

После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах C_{max} в плазме крови достигается через 6–12 часов. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64–80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Валсартан

После приема валсартана внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 2–4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению AUC) на 40 %, а C_{max} – почти на 50 %, но примерно через 8 часов после приема препарата внутрь плазменные концентрации валсартана сходны в группе пациентов, принимавших его с пищей, и в группе, принимавшей натощак. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Амлодипин + валсартан

После приема внутрь комбинации амлодипин + валсартан C_{max} амлодипина и валсартана достигаются через 6–8 и 3 часа соответственно.

Распределение

Амлодипин

Объем распределения (Vd) составляет примерно 21 л/кг. По данным исследований *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией около 97,5 % циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Амлодипин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Валсартан

V_d валсартана в равновесном состоянии после в/в 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 альбуминами.

Амлодипин + валсартан

Скорость и степени всасывания комбинации амлодипин + валсартан эквиваленты биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Биотрансформация

Амлодипин

Амлодипин интенсивно (около 90 %) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Валсартан

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Элиминация

Амлодипин

Выведение амлодипина из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения (T½) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после продолжительного применения внутрь в течение 7–8 дней. 10 % неизмененного амлодипина и 60 % амлодипина выводится в виде метаболитов почками.

Валсартан

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T½_{\alpha}$ < 1 часа и $T½_{\beta}$ около 9 часов). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83 %) и почками (около 13 %). После в/в введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30 % общего клиренса). T½ валсартана составляет 6 часов.

Линейность

Фармакокинетика амлодипина и валсартана характеризуется линейностью.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и T½. У пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана несколько более выражена, чем у пациентов молодого возраста, что не является клинически значимым.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются. Не было выявлено корреляции между функцией почек (определяемой по величине СКФ) и системной экспозицией (AUC) валсартана у пациентов с различной степенью нарушения функции почек. Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени отмечено снижение клиренса амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40–60 %. В среднем, у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней (класс А и В по классификации Чайлд- Пью) степени биодоступность (AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Препарат Эксфотанз должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени. Дети Фармакокинетические особенности применения комбинации амлодипин + валсартан у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Эксфотанз, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

лактозы моногидрат

кросповидон

повидон (Повидон К-30)

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный

Оболочка

VIVACOAT® PA-2P-106:

гипромеллоза 6 сПз (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз)

титана диоксид

макрогол (полиэтиленгликоль)

тальк

полидекстроза (Е1200)

краситель железа оксид желтый Е172

краситель железа оксид красный Е172

Эксфотанз, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

лактозы моногидрат

кросповидон

повидон (Повидон К-30)

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный

Оболочка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

VIVACOAT® PA-2P-106:

гипромеллоза 6 сПз (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз)

титана диоксид

макрогол (полиэтиленгликоль)

тальк

полидекстроза (E1200)

краситель железа оксид желтый E172

краситель железа оксид красный E172

Эксфотанз, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

лактозы моногидрат

кросповидон

повидон (Повидон К-30)

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный

Оболочка

VIVACOAT® PA-1P-000:

гипромеллоза 6 сПз (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сПз)

титана диоксид

полидекстроза (E1200)

тальк

макрогол (полиэтиленгликоль)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Эксфотанз, 5 мг + 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Эксфотанз, 5 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Эксфотанз, 10 мг + 160 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Томскхимфарм"

(ОАО "Фармстандарт-Томскхимфарм")

634009, г. Томск, проспект Ленина, д. 211,

Телефон/факс: (3822) 40-28-56,

Электронная почта: tomsk_info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.05.2024 № 10333
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Томскхимфарм"

(ОАО "Фармстандарт-Томскхимфарм")

634009, г. Томск, проспект Ленина, д. 211,

Телефон/факс: (3822) 40-28-56,

Электронная почта: tomsk_info@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эксфотанз доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/