ЛП-№(009652)-(РГ-RU) от 08.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + валсартан.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 6,94 мг амлодипина безилата (соответствует 5,00 мг амлодипина) и 80,00 мг валсартана.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 6,94 мг амлодипина безилата (соответствует 5,00 мг амлодипина) и 160,00 мг валсартана.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 13,87 мг амлодипина безилата (соответствует 10,00 мг амлодипина) и 160,00 мг валсартана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Темно-желтого цвета, круглые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «NVR» на одной стороне и «NV» на другой стороне.

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

Темно-желтого цвета, овальные со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «NVR» на одной стороне и «ECE» на другой стороне.

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

Светло-желтого цвета, овальные со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «NVR» на одной стороне и «UIC» на другой стороне.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Эксфорж показан к применению у взрослых пациентов.

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан в дозировке 5 мг + 80 мг, или 5 мг + 160 мг, или 10 мг + 160 мг (максимальная суточная доза по амлодипину) 1 раз в сутки. Пациент, получающий валсартан и амлодипин в разных таблетках/капсулах, может быть переведен на прием препарата Эксфорж в таблетках, содержащих ту же дозировку действующих веществ.

У пациентов, которым может потребоваться многокомпонентная медикаментозная терапия для достижения целевых значений артериального давления (АД), лечение может быть начато с препарата Эксфорж. Следует тщательно оценить отношение польза/риск при выборе препарата Эксфорж в качестве начальной терапии артериальной гипертензии (АГ). Начинать прием препарата рекомендовано с дозы 5 мг + 80 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу можно через 1-2 недели после начала терапии. Максимальная доза амлодипина и валсартана составляет 10 мг + 320 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Поскольку оба компонента препарата одинаково хорошо переносятся при применении в соответствующих дозах у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) или у пациентов младше данной возрастной категории, не требуется коррекции начальной дозы препарата у данных пациентов. Следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин + валсартан в дозировке 5 мг + 80 мг или 5 мг + 160 мг.

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 м^2) коррекции начальной дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Вследствие наличия в составе валсартана и амлодипина препарат Эксфорж следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и обструктивными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин + валсартан в дозировке 5 мг + 80 мг или 5 мг + 160 мг.

Дети

Поскольку данных о безопасности и эффективности препарата Эксфорж у детей и подростков (младше 18 лет) недостаточно, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории.

Способ применения

Препарат следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- наследственный ангионевротический отек, ангионевротический отек на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов 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/1,73м^2), гемодиализ;
- беременность;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), коллапс, 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 м^2).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Лекарственный препарат Эксфорж необходимо применять с осторожностью в следующих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

клинических ситуациях:

- 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;
- односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- митральный или аортальный стеноз и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA;
- острый коронарный синдром, состояние после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда;
- нарушение функции печени легкой и средней степени по классификации Чайлд-Пью, обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Особые указания

Дефицит натрия и/или уменьшение объема циркулирующей крови

В плацебо-контролируемых исследованиях при применении препарата у пациентов с неосложненной АГ в 0,4% случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. У пациентов с активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) (например, при дефиците ОЦК и/или натрия у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), при приеме АРА II возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Эксфорж следует провести коррекцию содержания натрия и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

В случае возникновения выраженного снижения АД пациента следует уложить с приподнятым ножным концом, при необходимости провести внутривенную (в/в) инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Эксфорж может быть продолжено.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Гиперкалиемия

При одновременном применении препарата с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать повышение содержания калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Эксфорж может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, в связи с чем препарат следует с осторожностью применять у данной категории пациентов.

Нарушения функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2). У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести рекомендуется контроль уровня калия и креатинина.

Трансплантация почки

На сегодняшний день нет опыта безопасного применения препарата Эксфорж у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки.

Нарушения функции печени

Валсартан выводится в основном с желчью, в неизмененном виде. Период полувыведения амлодипина увеличивается, а значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эксфорж у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести или при обструктивных заболеваниях желчевыводящих путей.

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести без холестаза максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг.

Ангионевротический отек

При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

в том числе ингибиторов АПФ. В случае развития ангионевротического отека терапию препаратом следует незамедлительно прекратить без повторного возобновления.

Сердечная недостаточность, состояние после перенесенного инфаркта миокарда

В целом, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая амлодипин. Применение может способствовать возрастанию риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и повышению смертности.

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

Применение амлодипина у пациентов сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA отмечалось связанное с амлодипином увеличение числа сообщений о развитии отека легких, несмотря на отсутствие значительной разницы в частоте развития осложнений сердечной недостаточности в группе применения амлодипина по сравнению с группой плацебо.

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.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует назначать лечение антагонистом ангиотензина II валсартаном, поскольку их ренин-ангиотензиновая система поражена первичным заболеванием.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, БРА или алискирена способствует возрастанию риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, БРА или алискирена не рекомендуется.

Если терапия с двойной блокадой считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста и при регулярном тщательном контроле функции почек, концентрации электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и БРА.

Прием препарата Эксфорж не изучали ни в одной популяции пациентов, кроме лиц с артериальной гипертензией.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Это следует учитывать при сопутствующем применении

Другие антигипертензивные препараты

Часто применяемые антигипертензивные препараты (например, альфа-блокаторы, диуретики) и другие лекарственные препараты, способные вызывать гипотензивные побочные эффекты (например, трициклические антидепрессанты, альфа-блокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы), могут усилить антигипертензивное действие комбинации.

Амлодипин

Симвастатин

Одновременное длительное применение симвастатина в дозе 80 мг/сутки и амлодипина в дозе 10 мг/сутки ведет к увеличению экспозиции симвастатина на 77%. Рекомендуется уменьшить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг/сутки.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При применении амлодипина в дозе 5 мг/сутки одновременно с дилтиаземом в дозе 180 мг/сутки у пожилых пациентов отмечается замедление метаболизма амлодипина в 1,6 раз. При применении амлодипина одновременно с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно выраженное увеличение системной экспозиции амлодипина. Необходимо с осторожностью применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4. Клинические проявления этих изменений в фармакокинетике могут быть более выраженными у пожилых людей. Возможно, потребуется клинический контроль и корректировка дозировки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

В связи с ингибированием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме с грейпфрутом или грейпфрутовым соком экспозиция амлодипина может увеличиваться, и усилиться эффект снижения артериального давления. В клиническом исследовании у 20 здоровых добровольцев, однако, не было выявлено значительных изменений фармакокинетики при однократном приеме амлодипина в дозе 10 мг с 240 мл грейпфрутового сока.

Индукторы изофермента CYP3A4

Нет данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин. Одновременное применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 может приводить к изменению концентрации амлодипина в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении амлодипина с препаратами – индукторами изофермента CYP3A4 (противосудорожные средства, например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон; рифампицин; растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный), контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать дозировку.

Этанол

Одновременный однократный и многократный прием амлодипина в дозе 10 мг с этанолом не влияет на фармакокинетику последнего.

При монотерапии амлодипином не отмечено клинически значимого взаимодействия с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, магния гидроксидом с гелем алюминия гидроксида и симетиконом, циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими лекарственными средствами для приема внутрь.

Дантролен (инфузия)

В исследованиях на животных после введения верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдались случаи фибрилляции желудочков со смертельным исходом и сердечно-сосудистого коллапса. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения с блокаторами кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, склонных к развитию злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Такролимус

При одновременном применении амлодипина и такролимуса существует риск повышения уровня такролимуса в крови. Для предотвращения токсичности такролимуса при его применении вместе с амлодипином необходимо контролировать уровень такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозировку.

Прочие

В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Валсартан

Двойная блокада РААС при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена

Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, снижения функции почек (включая почечную недостаточность). 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 Эксфорж, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек средней или тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов.

Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать увеличение содержания калия в крови (например, с гепарином и др.), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ослаблению антигипертензивного действия. У пожилых пациентов, 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, а также поддерживать оптимальный уровень гидратации организма пациента.

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 дополнительно увеличиваться при добавлении препарата Эксфорж к терапии.

Белки-переносчики

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

Прочие

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Эксфорж не следует применять у женщин, планирующих беременность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.

Беременность

Резюме рисков

Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Эксфорж 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 Эксфорж, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

При непреднамеренном приеме препаратов АРА при беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.

Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.

Лактация

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность лекарственного препарата Эксфорж оценена в пяти контролируемых клинических исследованиях с участием 5175 пациентов, 2613 из которых получали валсартан в комбинации с амлодипином.

Самыми частыми и наиболее значимыми были следующие нежелательные реакции: назофарингит, грипп, гиперчувствительность, головная боль, обморок, ортостатическая гипотензия, отеки, пастозность, отек лица, периферические отеки, повышенная утомляемость, «приливы» крови к лицу, астения и «приливы» жара.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже в соответствии с системно-органными классами указаны нежелательные реакции по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

применении амлодипина и валсартана в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

При оценке частоты встречаемости нежелательных реакций использованы следующие градации: «очень часто» (≥1/10), «часто» (≥1/100, но <1/10), «нечасто» (≥1/1000, но <1/100), «редко» (≥1/10000, но <1/1000), «очень редко» (<1/10000), включая отдельные сообщения. Для всех нежелательных реакций, выявленных в клинической практике и при анализе лабораторных показателей (частоту развития которых установить невозможно), использовалась градация «частота неизвестна».

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Препарат Эксфорж**	**Амплодипин**	**Валсартан**
Инфекции и инвазии	назофарингит, грипп	часто	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	уменьшение концентрации гемоглобина и уменьшение гематокрита, нейтропения	-	-	частота неизвестна
	лейкопения	-	очень редко	-
	тромбоцитопения, иногда с пурпурой	-	очень редко	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность	редко	очень редко	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	гипонатриемия	нечасто	-	-
	гипергликемия	-	очень редко	-
Психические нарушения	депрессия, бессонница, лабильность настроения	-	нечасто	-
	тревожность	редко	-	-
	спутанность сознания	-	редко	-
	нарушение координации	нечасто	-	-
	головокружение	нечасто	часто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Препарат Эксфорж**	**Амплодипин**	**Валсартан**
Нарушения со стороны нервной системы	постуральное головокружение	нечасто	-	-
	дисгевзия	-	нечасто	-
	экстрапирамидный синдром	-	частота неизвестна	-
	головная боль	часто	часто	-
	гипертонус	-	очень редко	-
	парестезия	нечасто	нечасто	-
	периферическая нейропатия, нейропатия	-	очень редко	-
	сонливость	нечасто	часто	-
	обморок, тремор, гипестезия	-	нечасто	-
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	редко	нечасто	-
	ухудшение зрения	нечасто	нечасто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	шум в ушах	редко	нечасто	-
	вертиго	нечасто	-	нечасто
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения	нечасто	часто	-
	синкопальное состояние	редко	-	-
	тахикардия	нечасто	-	-
	аритмии, включая брадикардию, фибрилляцию предсердий, желудочковую тахикардию, инфаркт миокарда	-	очень редко	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Препарат Эксфорж**	**Амплодипин**	**Валсартан**
Нарушения со стороны сосудов	«приливы» крови к лицу	-	часто	-
	артериальная гипотензия	редко	нечасто	-
	ортостатическая гипотензия	нечасто	-	-
	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	абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота	нечасто	часто	нечасто
	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	отклонение лабораторных	-	очень редко*	частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Препарат Эксфорж**	**Амплодипин**	**Валсартан**
желчевыводящих путей	показателей функции печени от нормы, в том числе повышение концентрации билирубина в плазме крови			
	гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха	-	очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция, фотосенсибилизация, пурпура, изменение цвета кожи	-	нечасто	-
	ангионевротический отек	-	очень редко	частота неизвестна
	буллезный дерматит	-	-	частота неизвестна
	эритема	нечасто	-	-
	многоформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке	-	очень редко	-
	экзантема	редко	нечасто	-
	гипергидроз	редко	нечасто	-
	кожный зуд	редко	нечасто	частота неизвестна
	кожная сыпь	нечасто	нечасто	частота неизвестна
	токсический эпидермальный некролиз	-	частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Препарат		
		Эксфорж	Амплодипин	Валсартан
Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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	редко	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность	-	-	частота неизвестна
	нарушения мочеиспускания, никтурия	-	нечасто	-
	поллакиурия	редко	нечасто	-
	полиурия	редко	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	импотенция	-	нечасто	-
	эректильная дисфункция	редко	-	-
	гинекомастия	-	нечасто	-
	астения	часто	нечасто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Препарат Эксфорж**	**Амплодипин**	**Валсартан**
Общие нарушения и реакции в месте введения	дискомфорт, недомогание	-	нечасто	-
	повышенная утомляемость	часто	часто	нечасто
	отек лица, периферические отеки, «приливы» крови к лицу, «приливы» жара, пастозность	часто	-	-
	некардиогенная боль в грудной клетке, боль	-	нечасто	-
	отек	часто	часто	-
	мягкий отек	часто	-	-
Лабораторные и инструменталь-ные данные	повышение содержания калия в плазме крови	-	-	частота неизвестна
	увеличение или снижение массы тела	-	нечасто	-

* преимущественно связано с холестазом.

У пациентов, которые получали комбинацию амлодипина с валсартаном, уменьшалась частота развития периферических отеков, являющихся признанным побочным эффектом применения амлодипина, в сравнении с теми, кто получал монотерапию амлодипином. В сравнительных и плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота возникновения периферических отеков в зависимости от доз была следующей:

Частота возникновения периферических отеков у пациентов (%)		Валсартан (мг)				
		0	**40**	**80**	**160**	**320**
Амлодипин (мг)	**0**	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	-	-	9,0	9,5

Средняя частота развития периферических отеков, которая была примерно равной для всех дозировок, при комбинации амлодипина с валсартаном составила 5,1%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нежелательные реакции, о которых сообщалось ранее при применении каждого из компонентов, могут развиваться при применении препарата Эксфорж, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях.

Амлодипин

Часто	Сомнолентность, головокружение, пульсация, боль в животе, тошнота, отек лодыжек.
Нечасто	Бессонница, изменения настроения (включая тревогу), депрессия, тремор, дисгевзия, обморок, снижение чувствительности, нарушения зрения (включая двоение в глазах), шум в ушах, артериальная гипотензия, одышка, насморк, рвота, диспепсия, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, экзантема, миалгия, мышечные спазмы, боль, нарушение мочеиспускания, учащенное мочеиспускание, импотенция, гинекомастия, боль в груди, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела.
Редко	Спутанность сознания.
Очень редко	Лейкоцитопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертония, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов*, ангиоотек, многоформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса — Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность.
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз

* в основном соответствует холестазу.

Были зарегистрированы редкие случаи экстрапирамидного синдрома.

Валсартан

Частота неизвестна	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня калия в сыворотке крови,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	увеличение показателей функции печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови, почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь.

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

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am, info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

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 чрезмерному расширению периферических сосудов и, возможно, к развитию рефлекторной тахикардии.

При использовании амлодипина отмечались случаи выраженной и потенциально продолжительной системной гипотензии, включая шок со смертельным исходом.

Редко отмечался некардиогенный отек легких в результате передозировки амлодипином, которая может проявиться с задержкой (через 24–48 часов после применения) и требовать респираторной поддержки.

Лечение

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

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии при передозировке амлодипином необходимы активные меры по поддержанию функции сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положение с приподнятым ножным концом и тщательный контроль ОЦК и диуреза.

При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. Внутривенное введение глюконата кальция может быть эффективным для купирования эффектов блокады кальциевых каналов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Выведение валсартана и амлодипина при гемодиализе маловероятно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C09DB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Эксфорж является комбинацией двух гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля АД у пациентов с эссенциальной АГ: амлодипин, производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и валсартан – к классу антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим антигипертензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

Амлодипин/валсартан

Комбинация амлодипина и валсартана приводит к дополнительному дозозависимому снижению артериального давления в терапевтическом диапазоне доз. Антигипертензивный эффект однократной дозы комбинации сохраняется в течение 24 часов.

Плацебо-контролируемые исследования

Более 1400 пациентов с артериальной гипертензией принимали Эксфорж один раз в сутки в ходе двух плацебо-контролируемых исследований. В исследование были включены взрослые пациенты с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени тяжести (среднее диастолическое артериальное давление в положении сидя ≥95 и <110 мм рт. ст.). Пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний — сердечная недостаточность, диабет I типа и плохо контролируемый диабет II типа, а также инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе в течение одного года — были исключены из исследования.

Исследования с активным контрольным препаратом у пациентов, у которых не наблюдалось ответа на монотерапию

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с активным контрольным препаратом в параллельных группах указало на нормализацию артериального давления (минимальное диастолическое артериальное давление в положении сидя

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

<90 мм рт. ст. в конце исследования) у пациентов, у которых не достигался адекватный контроль при применении валсартана 160 мг, у 75% пациентов, принимавших амлодипин/валсартан 10 мг/160 мг, и 62% пациентов, принимавших амлодипин/валсартан 5 мг/160 мг, по сравнению с 53% пациентов, продолжавших принимать валсартан 160 мг. Добавление амлодипина в дозе 10 мг и 5 мг приводило к дополнительному снижению систолического/диастолического артериального давления на 6,0/4,8 мм рт. ст. и 3,9/2,9 мм рт. ст. соответственно по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать только валсартан 160 мг.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с активным контрольным препаратом в параллельных группах указало на нормализацию артериального давления (минимальное диастолическое артериальное давление в положении сидя <90 мм рт. ст. в конце исследования) у пациентов, у которых не достигался адекватный контроль при применении амлодипина в дозе 10 мг, у 78% пациентов, принимавших амлодипин/валсартан в дозе 10 мг/160 мг, по сравнению с 67% пациентов, продолжавших принимать амлодипин 10 мг. Добавление валсартана в дозе 160 мг приводило к дополнительному снижению систолического/диастолического артериального давления на 2,9/2,1 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, которые продолжали получать только амлодипин в дозе 10 мг.

Эксфорж также изучали в исследовании с активным контрольным препаратом с участием 130 пациентов с артериальной гипертензией со средним диастолическим артериальным давлением в положении сидя ≥110 мм рт. ст. и <120 мм рт. ст. В этом исследовании (исходное артериальное давление 171/113 мм рт. ст.) применение препарата Эксфорж в дозировке 5 мг/160 мг с последующим увеличением до 10 мг/160 мг приводило к снижению артериального давления в положении сидя на 36/29 мм рт. ст., в то время как при применении лизиноприла/гидрохлоротиазида в дозировке 10 мг/12,5 мг с последующим увеличением до 20 мг/12,5 мг снижение составляло 32/28 мм рт. ст.

В двух долгосрочных исследованиях с последующим наблюдением эффект препарата Эксфорж сохранялся более года. Резкое прекращение приема препарата Эксфорж не связано с быстрым повышением артериального давления.

Возраст, пол, раса или индекс массы тела (≥30 кг/м^2, <30 кг/м^2) не влияли на ответ на лечение препаратом Эксфорж.

Прием препарата Эксфорж не изучали ни в одной популяции пациентов, кроме лиц с артериальной гипертензией. Применение валсартана изучали у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Применение амлодипина изучали у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Эксфорж, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкомышечные волокна сосудов, вызывающим уменьшение периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается дигидро- и недигидропиридиновыми активными центрами рецептора. Механизм сокращения миокарда и гладкомышечных волокон сосудов зависит от поступления ионов кальция из межклеточного пространства через специфические ионные каналы.

После приема в терапевтических дозах у пациентов с АГ амлодипин вызывает вазодилатацию, приводящую к снижению АД (в положении стоя и лежа). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и концентрации катехоламинов при длительном применении. Концентрация в плазме крови коррелирует с эффектом как у молодых, так и у пожилых пациентов.

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

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

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. В клинических исследованиях при применении амлодипина в комбинации с β-адреноблокаторами у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

пациентов с АГ или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями параметров электрокардиограммы (ЭКГ).

Применение у пациентов с артериальной гипертензией

Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием «Антигипертензивное и гиполипидемическое лечение для предотвращения острого коронарного синдрома» (ALLHAT) для сравнения новых методов лечения: амлодипин 2,5–10 мг/сутки (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприл 10–40 мг/сутки (ингибитор АПФ) в качестве терапии первого ряда по сравнению с тиазидным диуретиком, хлорталидоном 12,5–25 мг/сутки при легкой и умеренной АГ.

В общей сложности 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы и находились под наблюдением в среднем в течение 4,9 лет. У пациентов был как минимум один дополнительный фактор риска ИБС, включая: перенесенный инфаркт миокарда или инсульт (более чем за 6 месяцев до включения в исследование) или документальное подтверждение другого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (всего 51,5%), сахарный диабет 2 типа (36,1%), высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности <0,906 ммоль/л (11,6%), гипертрофию левого желудочка, установленную по результатам электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9%), курение в настоящее время (21,9%).

Основная конечная точка представляла собой сочетание ИБС со смертельным исходом или инфаркта миокарда без смертельного исхода. Статистически значимые различия в основной конечной точке между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона отсутствовали (отношение рисков [ОР] = 0,98; 95% ДИ [0,90–1,07]; p = 0,65). Среди дополнительных конечных точек частота развития сердечной недостаточности (компонент составной комбинированной конечной точки по ССЗ) была значительно выше в группе применения амлодипина по сравнению с группой применения хлорталидона (10,2% по сравнению с 7,7%; ОР: 1,38; 95% ДИ [1,25–1,52]; значение p <0,001). Однако статистически значимые различия в показателях смертности по любой причине между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона отсутствовали (ОР = 0,96; 95% ДИ [0,89–1,02]; p = 0,20).

Валсартан

Валсартан – активный специфичный АРА II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации свободного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует АПФ, также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. Так как при применении АРА II не происходит ингибирование АПФ и накопление брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля маловероятно. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6% пациентов, получавших валсартан, и у 7,9% – получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании частота развития сухого кашля при применении валсартана или тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5% и 19,0% соответственно по сравнению с 68,5% пациентов, которые получали ингибитор АПФ. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Снижение АД на фоне терапии валсартаном у пациентов с АГ не сопровождается изменением ЧСС.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект после однократного приема валсартана внутрь развивается через 2 часа, максимальный эффект при этом достигается в пределах 4-6 часов. Длительность антигипертензивного эффекта составляет 24 часа. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2-4 недель и сохраняется на достигнутом уровне на фоне длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями.

Прочее: двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Применение комбинации ингибитора АПФ и БРА оценивалось в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial — международное продолжающееся исследование телмисартана, применяемого в качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes — исследование нефропатии при сахарном диабете при участии Департамента по делам ветеранов).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе либо сахарным диабетом 2-го типа с признаками повреждения органов-мишеней.

Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Результаты этих исследований указывали на отсутствие значимого благоприятного влияния лечения на исходы заболеваний почек и (или) сердечно-сосудистых заболеваний, а также на смертность по их причине, но при этом был отмечен повышенный риск развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и (или) артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом сходных фармакодинамических свойств, полученные результаты также применимы к другим ингибиторами АПФ и БРА.

Таким образом, пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и БРА.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints — исследование по оценке применения алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с использованием конечных точек, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнью почек) было разработано для оценки преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или БРА у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или сочетанием обоих. Исследование было досрочно прекращено из-за повышенного риска развития неблагоприятных исходов. Частота летального исхода от ССЗ и частота развития инсульта в группе применения алискирена были численно выше, чем в группе плацебо, а нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек), чаще наблюдались в группе применения алискирена, чем в группе плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амлодипин

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Валсартан

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

При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под кривой «концентрация-время», AUC) на 40% и C_{max} в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 часов после приема препарата концентрации валсартана в плазме крови сходны у пациентов, принимавших его с пищей, и в группе, принимавшей натощак. Уменьшение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, в связи с чем валсартан можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

Амлодипин+Валсартан

После приема внутрь препарата Эксфорж C_{max} валсартана и амлодипина достигаются через 3 и 6-8 часов соответственно. Скорость и степень всасывания из препарата Эксфорж эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Распределение

Амлодипин

Объем распределения (Vd) составляет приблизительно 21 л/кг. По данным исследований *in vitro* около 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови. Амлодипин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Валсартан

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

Биотрансформация

Амлодипин

Амлодипин интенсивно (приблизительно 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Элиминация

Амлодипин

Выведение амлодипина из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения ($T_{½}$) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после продолжительного применения в течение 7-8 дней. 10% неизмененного амлодипина и 60% амлодипина в виде метаболитов выводится почками.

Валсартан

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{½\alpha}$ <1 ч и $T_{½\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{½}$ валсартана составляет 6 часов.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика валсартана и амлодипина характеризуется линейностью.

Лица 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 $T_{½}$.

У пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана выше на 70%, чем у пациентов молодого возраста, поэтому у пациентов пожилого возраста необходимо соблюдать осторожность при увеличении дозы.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются. Не выявлено корреляции между функцией почек (определяемой по величине СКФ) и системной экспозицией валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Печеночная недостаточность

Доступные клинические данные о применении амлодипина у пациентов с нарушением функции печени очень ограничены. 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 добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с заболеваниями печени.

Дети

Фармакокинетические особенности применения препарата Эксфорж у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований

Амлодипин

Токсичность для репродуктивной системы

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах и мышах наблюдалась задержка родов, увеличение продолжительности родов и снижение выживаемости детенышей при дозах, примерно в 50 раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека в пересчете на мг/кг.

Нарушение фертильности

Не было замечено влияния на фертильность крыс, которым вводили амлодипин (самцам в течение 64 дней и самкам за 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сут (при массе тела пациента 50 кг в 8 раз больше максимальной рекомендуемой дозы для человека 10 мг на основе мг/м^2). В другом исследовании на крысах, где самцам вводили амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сопоставимой с дозой для человека на основе мг/кг, выявили снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

У крыс и мышей, которым вводили амлодипин с пищей в течение двух лет в уровнях концентрации, рассчитанных для обеспечения суточных доз 0,5; 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, не было обнаружено признаков канцерогенности. Самая высокая доза (для крыс в два раза превышающая максимальную рекомендуемую клиническую дозу 10 мг на основе мг/м^2, а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

для мышей аналогичная ей) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенности не выявили эффектов, связанных с препаратом, на уровне генов или хромосом.

Валсартан

Доклинические данные, основанные на исследовании фармакологических характеристик, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для репродуктивной функции и внутриутробного развития, не свидетельствуют об опасности препарата для человека.

У крыс введение доз, токсичных для материнского организма (600 мг/кг/сут), в последние дни беременности и в период лактации приводили к снижению выживаемости, снижению массы тела и задержке развития (отлипания ушной раковины и открытия слухового прохода) у потомства. Эти дозы у крыс (600 мг/кг/сут) примерно в 18 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека в пересчете на мг/м^2 (в расчетах принимается, что доза при приеме внутрь составляет 320 мг/сут, а масса тела пациента составляет 60 кг).

В доклинических исследованиях безопасности на крысах при применении высоких доз валсартана (200–600 мг/кг массы тела) наблюдалось снижение показателей эритроцитов (число эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит) и изменения в гемодинамике почек (незначительное повышение уровня азота мочевины крови [АМК], гиперплазия почечных канальцев и базофилия у самцов). Эти дозы у крыс (200 и 600 мг/кг/сут) приблизительно в 6 и 18 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека в пересчете на мг/м^2 (расчет основан на дозе для приема внутрь 320 мг/сут у пациентов с массой тела 60 кг.)

У мартышек при сопоставимых дозах изменения были аналогичными, хотя и более серьезными, особенно со стороны почек, где изменения достигли степени нефропатии, включая повышение уровня азота мочевины крови и креатинина.

У обоих видов также наблюдалась гипертрофия околоклубочковых клеток почек. Считалось, что все изменения вызваны фармакологическим действием валсартана, который вызывает длительную гипотензию, особенно у мартышек. Для терапевтических доз валсартана у человека гипертрофия околоклубочковых клеток почек, по-видимому, не характерна.

Валсартан и амлодипин

Нежелательные реакции, наблюдаемые в исследованиях на животных и имеющие возможную клиническую значимость, были следующими: гистопатологические признаки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

воспаления железистого желудка у самцов крыс при экспозиции, превышающей клинические дозы валсартана (160 мг) и амлодипина (10 мг) примерно в 1,9 и 2,6 раза соответственно. При более высокой экспозиции у самок и самцов наблюдалось язвенное поражение и эрозия слизистой оболочки желудка. Аналогичные изменения были замечены и в группе, получавшей только валсартан (экспозиция превышала клиническую дозу валсартана 160 мг в 8,5–11,0 раза).

При экспозиции, превышающей клинические дозы валсартана (160 мг) и амлодипина (10 мг) в 8–13 и 7–8 раз соответственно, были обнаружены увеличенная частота и степень тяжести базофилии/гиалинизации почечных канальцев, их расширения и образования цилиндров, а также интерстициального лимфоцитарного воспаления и артериолярной медиальной гипертрофии. Аналогичные изменения были замечены и в группе, получавшей только валсартан (экспозиция превышала клиническую дозу валсартана 160 мг в 8,5 – 11,0 раза).

В исследовании эмбриофетального развития у крыс наблюдалась повышенная частота развития расширенных мочеточников, дефектов грудины и неоссифицированных фаланг передних лап при экспозиции, примерно в 12 (валсартан) и 10 (амлодипин) раз превышающей клинические дозы валсартана (160 мг) и амлодипина (10 мг). Расширенные мочеточники также были обнаружены в группе, получавшей только валсартан (экспозиция превышала клиническую дозу валсартана [160 мг] в 12 раз). В этом исследовании были замечены лишь незначительные признаки токсичности для материнского организма (умеренное снижение массы тела). Уровень отсутствия наблюдаемых эффектов (NOEL) в отношении развития организма был зарегистрирован при 3-кратной (для валсартана) и 4-кратной (для амлодипина) клинической экспозиции (на основе AUC).

Для отдельных соединений не было найдено доказательств мутагенности, кластогенности или канцерогенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

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

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Оболочка пленочная

Premix белая (гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк)

Premix желтая (гипромеллоза, краситель железа оксид желтый (Е 172), макрогол 4000, тальк)

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

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка пленочная

Premix белая (гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк)

Premix желтая (гипромеллоза, краситель железа оксид желтый (Е 172), макрогол 4000, тальк)

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

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка пленочная

Premix белая (гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк)

Premix желтая (гипромеллоза, краситель железа оксид желтый (Е 172), макрогол 4000, тальк)

Premix красная (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (Е 172), макрогол 4000, тальк)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги при температуре не выше 30 °С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.11.2025 № 29502
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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