Состав

действующие вещества: амлодипина бесилат и валсартан;

1 таблетка содержит амлодипина бесилата 6,94 мг в пересчете на амлодипин 5 мг и 80 мг валсартана или амлодипина бесилата 6,94 мг в пересчете на амлодипин 5 мг и 160 мг валсартана, или амлодипина бесилата 13,88 мг в пересчете на амлодипин 10 мг и 160 мг валсартана;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, дигидрат; целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза; гидроксипропилцеллюлоза; кремния диоксид коллоидный, тальк, магния стеарат, покрытие для нанесения оболочки Opadry II White (полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина II. Код АТХ C09D B01.

Фармакодинамика

Дифорс содержит два антигипертензивных компонента с дополнительными механизмами контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, а валсартан - к классу антагонистов ангиотензина II. Комбинация этих ингредиентов имеет аддитивный антигипертензивный эффект, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности.

Амлодипин.

Амлодипин ингибирует трансмембранное проникновение ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и приводит к снижению артериального давления.

Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается в дигидропиридиновых и негидропиридиновых местах связи. Сократительные процессы сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависят от прохождения внеклеточного кальция в эти клетки через специфические ионные каналы.

После введения терапевтических доз пациентам с артериальной гипертензией амлодипин вызывает вазодилатацию, что приводит к снижению артериального давления в положениях лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается существенным изменением скорости сердечных сокращений или уровней катехоламинов в плазме крови при длительном применении.

Эффект коррелирует с концентрациями в плазме крови у пациентов молодого и пожилого возраста.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек терапевтические дозы амлодипина приводят к снижению ренального сосудистого сопротивления и уровня клубочковой фильтрации, а также эффективного почечного потока плазмы без изменений фракции или протеинурии.

Как и в случае с другими блокаторами кальциевых каналов, измерения гемодинамики сердечной функции в покое и при нагрузке (или при ходьбе) у пациентов с нормальной функцией желудочков, пролеченных амлодипином, в целом показали небольшое повышение сердечного индекса без существенного влияния на dP / dt или на конечное диастолическое давление, или на объем левого желудочка. В гемодинамических исследованиях амлодипин не проявлял отрицательного инотропного эффекта при применении в терапевтических дозах у интактных животных и людей, даже при совместном введении с бета-блокаторами людям.

Амлодипин не изменяет функцию синусно-предсердного узла или предсердно-желудочковой проводимости у здоровых животных или людей. Известно, что в клинических исследованиях при применении амлодипина в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией изменений показателей электрокардиограммы не отмечено.

Наблюдались положительные клинические эффекты амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ишемической болезнью, была подтверждена ангиографически.

Применение пациентам с артериальной гипертензией

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и летальности - проведено с целью сравнения новых методов терапии: применение амлодипина в дозе 2,5-10 мг в сутки (блокатора кальциевых каналов) или лизиноприла в дозе 10-40 мг в сутки (ингибитора АПФ) как первой линии терапии по сравнению с применением тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг в сутки при легкой и умеренной артериальной гипертензии.

Первичной конечной точкой были ишемическая болезнь сердца с летальным исходом или нелетальный инфаркт миокарда. Значимых различий в первичной конечной точке при сравнении терапии амлодипином и хлорталидоном не наблюдалось. Среди вторичных конечных точек количество случаев развития сердечной недостаточности было значительно больше в группе применения амлодипина по сравнению с группой применения. Однако не было отмечено значимых различий по показателю летальности по всем причинам между группами применения амлодипина и хлорталидона.

Валсартан.

Валсартан является активным, мощным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT1, которые являются редкими и отвечают за эффекты ангиотензина II. Повышенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT1-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT2-рецепторы, уравновешивают эффект AT1-рецепторов. Валсартан не имеет какой-

либо частичной активности агониста относительно АТ1-рецепторов и имеет намного большее (примерно в 20000 раз) родство с АТ1-рецепторами, чем с АТ2-рецепторами.

Валсартан не ингибирует АПФ (АПФ), известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Учитывая отсутствие влияния на АПФ и потенцирование активности брадикинина или субстанции P, применение антагонистов рецепторов ангиотензина II обычно не сопровождается кашлем.

В клинических исследованиях, где валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно меньше ($P < 0,05$) у пациентов, принимавших валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9 % соответственно). У пациентов, ранее получавших лечение ингибитором АПФ, развивался сухой кашель.

При лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19% случаев, тогда как в группе больных, 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, которые, как известно, играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Назначение препарата пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после назначения внутрь разовой дозы препарата начало антигипертензивной активности отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 часов.

Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При регулярном применении препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и поддерживается на

достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапная отмена валсартана не влечет к восстановлению артериальной гипертензии или к другим побочным клиническим явлениям.

Установлено, что прием валсартана значительно снижает уровень госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (NYHA класса II-IV). Более значимый эффект достигался у пациентов, не получавших ингибиторы АПФ или бета-блокаторы. Также установлено, что прием валсартана снижал сердечно-сосудистую летальность у клинически стабильных пациентов с патологией левого желудочка или левожелудочковой дисфункцией после инфаркта миокарда.

Другие исследования: двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС).

Известно, что в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях изучали применение комбинации ингибитора АПФ и АРА. В данных исследованиях при сравнении с монотерапией не было обнаружено значимых положительных отличий по воздействию на почки и / или сердечно-сосудистую систему и летальность, тогда как был установлен повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и / или гипотензии. С учетом сходства фармакокинетических свойств данные результаты также релевантны для других ингибиторов АПФ и АРА. Таким образом, не следует совместно применять ингибиторы АПФ и АРА пациентам с диабетической нефропатией.

Известно, что проводилось исследование, целью которого было выявление пользы добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА у пациентов с сахарным диабетом II типа и хронической болезнью почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или сочетанием последних. Исследование было прекращено на ранней стадии из-за повышенного риска возникновения осложнений терапии.

Летальность по причине сердечно-сосудистой патологии и инсульта численно были более частыми в группе применения алискиреном, чем в группе плацебо, при этом в группе применения алискиреном по сравнению с группой плацебо,

также более часто сообщалось о развитии нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений особого значения (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек).

Валсартан / амлодипин

Комбинация амлодипин / валсартан у пациентов с артериальной гипертензией приводит к антигипертензивному эффекту в течение примерно 24 часов. Внезапная отмена препарата не приводит к быстрому повышению артериального давления.

У пациентов, у которых артериальное давление адекватно контролируется амлодипином, при неприемлемых отеках комбинированная терапия может обеспечить аналогичный контроль АД при уменьшении отеков.

Фармакокинетика

Линейность. Валсартан и амлодипин проявляют линейность фармакокинетики.

Амлодипин.

Всасывание. После приема терапевтических доз амлодипина отдельно максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 6-12 часов. Рассчитанная биодоступность составляет от 64 до 80%. Еда существенно влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения составляет примерно 21 л / кг. Известно, что в исследованиях амлодипина *in vitro* доказано, что у пациентов, больных эссенциальной гипертензией, примерно 97,5% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы.

Метаболизм. Амлодипин интенсивно (около 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение. Выведение амлодипина из плазмы крови двухфазное, с периодом полувыведения около 30-50 часов. Равновесные уровни в плазме крови достигаются после постоянного введения в течение 7-8 дней. 10% первоначального амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

Валсартан.

Всасывание. После приема внутрь максимальная концентрация (max) валсартана в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Средняя величина биодоступности препарата составляет 23%. Пища снижает экспозицию валсартана, как показывает AUC (концентрация в плазме - время), примерно на 40%, а максимальная концентрация в плазме (Cmax) - на 50%, хотя через 8 часов после применения концентрация валсартана в плазме одинакова для группы, принимавшей препарат натощак, и группы пациентов, которая принимала препарат после еды. Снижение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение. Равновесный объем распределения валсартана после внутривенного введения составляет около 17 л, что указывает на то, что валсартан распределяется в тканях неинтенсивно. Валсартан прочно связывается с белками плазмы (94-97%), главным образом с альбумином.

Метаболизм. Валсартан в значительной степени не трансформируется, поскольку только 20% дозы переходит в метаболиты. В плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана) идентифицирован гидроксиметаболит, который фармакологически неактивен.

Вывод. Для валсартана характерна многоэкспонциальная кинетика выведения (период полувыведения $T_{1/2a} < 1$ час и $T_{1/2b}$ примерно 9 часов). Валсартан выводится главным образом в неизменном виде с калом (примерно 83% от дозы) и мочой (около 13% от дозы). После введения клиренс валсартана в плазме крови составляет приблизительно 2 л / ч, а его ренальный клиренс - около 0,62 л / ч (примерно 30% от общего клиренса). Период полувыведения валсартана - 6 часов.

Валсартан / амлодипин.

После перорального применения препарата Дифорс пик концентрации (max) в плазме крови валсартана и амлодипина достигается за 3 и 6-8 ч соответственно. Скорость и степень всасывания препарата Дифорс эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при назначении по отдельности.

Особые популяции.

Дети.

Данные о фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови примерно одинаково у пациентов младшего возраста и пациентов пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к росту AUC и удлинению периода полувыведения. Средняя системная AUC валсартана у лиц пожилого возраста на 70% выше, чем у пациентов более молодого возраста, поэтому необходимо соблюдать осторожность при повышении дозы.

Почечная недостаточность.

Нарушение функции почек существенно не влияют на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось применительно к соединению, почечный клиренс которого составляет лишь 30% общего клиренса, корреляции между состоянием функции почек и системной экспозицией валсартана не отмечались.

Нарушение функции печени.

У пациентов с печеночной недостаточностью снижается клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC примерно на 40-60%. В среднем у пациентов с легкими и умеренными хроническими заболеваниями печени экспозиция (определенная по значениям AUC) валсартана в среднем вдвое превышает таковую у здоровых добровольцев (отобраны по возрасту, полу и массой тела). Пациенты, имеющие заболевания печени, должны соблюдать осторожность при применении препарата.

Показания

Эссенциальная гипертензия у пациентов, артериальное давление которых не регулируется с помощью монотерапии амлодипином или валсартаном.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активной субстанции, производным дигидропиридина или к любому из компонентов препарата;
- Тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени или холестаза.
- Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов АПФ (АПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл / мин / 1,73 м²).
- Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Тяжелая гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выводного тракта левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Медикаментозные взаимодействия.

Исследование межлекарственных взаимодействий препарата Дифорс с другими лекарственными средствами не проводили.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными.

Другие гипотензивные препараты.

Часто применяемые гипотензивные препараты (например, альфа-блокаторы, диуретики) и другие лекарственные средства, которые могут вызвать появление гипотензивных нежелательных явлений (например, трициклические антидепрессанты, альфа-блокаторы, применяемые для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы), могут усиливать гипотензивное действие комбинации .

Взаимодействия, связанные с амлодипином.

Одновременное применение не рекомендуется.

Грейпфрут или грейпфрутовый сок.

Не рекомендуется применение амлодипина с грейпфрутовым соком или грейпфрутом, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может быть увеличена, что приведет к усилению гипотензивного эффекта препарата.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными.

Ингибиторы СYP3A4.

Одновременное применение амлодипина с более или менее мощными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторами протеазы, азоловыми противогрибковыми, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к усилению системного влияния амлодипина. Клинические проявления таких фармакокинетических изменений могут быть усиленными у пациентов пожилого возраста. Могут потребоваться клинический мониторинг и коррекция доз.

Индукторы CYP3A4 (противосудорожные препараты (например карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)).

При одновременном применении индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может меняться. Итак, следует контролировать артериальное давление и регулировать дозировку во время и после сопутствующего применения, особенно в случае мощных индукторов CYP3A4 (например рифампицина, *Hypericum perforatum*).

Симвастатин.

Многokратное применение доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением одного симвастатина. Рекомендуется снижать дозу симвастатина до 20 мг для пациентов, принимающих амлодипин.

Дантролен (инфузии).

Известно, что у животных наблюдались летальные случаи вентрикулярных фибрилляций и кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и дантролена в. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, склонным к развитию злокачественной гипертермии и при лечении злокачественных гипертермий.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых следует быть внимательными

Другие.

В ходе клинических исследований амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, диоксина, варфарина или циклоспорина.

Взаимодействия, связанные с вальсартаном.

Одновременное применение не рекомендуется.

Литий.

При одновременном применении лития с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, отмечалось обратимое повышение сывороточных концентраций лития и его токсичности.

Одновременное применение валсартана и лития не рекомендуется. Если же применение такой комбинации необходимо, следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови. Риск повышения токсичности лития может быть в дальнейшем повышен при совместном применении Дифорс с диуретиками.

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, заменители соли, содержащие калий и другие препараты, которые могут повышать уровень калия.

Если лекарственные средства, влияющие на калиевые каналы, назначают в сочетании с валсартаном, следует предусмотреть регулярный контроль содержания калия в плазме.

Лекарственные средства, при одновременном применении которых требует внимательности

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота (> 3 г / сут) и неселективные НПВП.

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВП возможно ослабление гипотензивного действия. Также одновременное применение антагонистов ангиотензина II и НПВП повышает риск ухудшения

функции почек и уровня калия в сыворотке крови. Поэтому в начале лечения рекомендуется контролировать состояние функции почек, а также обеспечивать надлежащий уровень жидкости в организме пациента.

Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир).

Результаты исследований *in vitro* с тканью печени человека показали, что валсартан является субстратом печеночного переносчика накопления OATP1B1 и печеночного эфлюксного переносчика MRP2. Одновременное применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир) могут увеличивать системную экспозицию валсартана.

Двойная блокада РААС с АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном.

Результаты клинических исследований показали, что двойная блокада РААС при комбинированном применении ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений, как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с лечением одним лекарственным средством, влияющим на РААС. Поэтому одновременное применение АРА - включая валсартан - или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мг / мин / 1,73 м²).

Другие.

При монотерапии валсартаном не установлены клинически значимые лекарственные взаимодействия с такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Особенности применения

Безопасность и эффективность амлодипина при лечении гипертонического криза не установлены.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и / или объема циркулирующей крови.

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (0,4%) наблюдалась чрезмерная гипотензия.

У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой (с пониженным содержанием натрия и / или ОЦК, которые получают высокие дозы диуретиков), которые принимают блокаторы рецепторов ангиотензина, может возникать симптоматическая гипотензия. Рекомендовано коррекцию этого состояния перед применением препарата Дифорс или тщательное медицинское наблюдение в начале терапии.

При возникновении артериальной гипотензии при применении препарата Дифорс пациента следует положить на спину и, если необходимо, провести инфузию физиологического раствора. После стабилизации артериального давления можно продолжить лечение.

Гиперкалиемия.

Следует с осторожностью проводить одновременное лечение калиевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, солевыми заменителями, содержащих калий, или другими препаратами, которые могут повышать уровень калия (гепарин и другие), а также необходим регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Стеноз почечной артерии.

Препарат Дифорс следует применять с осторожностью у гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки, поскольку уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови могут увеличиваться.

Трансплантация почки.

Нет опыта безопасного применения препарата Дифорс пациентам с недавно перенесенной трансплантацией почки.

Нарушение функции печени.

Валсартан выводится главным образом в неизменном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется и показатель AUC (концентрация в плазме - время) выше у пациентов с повреждениями функции печени. Рекомендации по дозировкам не установлены. Особая осторожность необходима при применении препарата Дифорс пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести или обструктивными заболеваниями желчного пузыря. Максимальная рекомендованная доза для пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени без холестаза составляет 80 мг валсартана.

Нарушение функции почек.

Пациентам с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени (СКФ > 30 мл / мин / 1,73 м²) коррекция дозы не требуется. При умеренных нарушениях функции почек рекомендуется контролировать уровень калия и креатинина в крови.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл / мин / 1,73 м²).

Ангионевротический отек.

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовой щели, которые могут привести к обструкции дыхательных путей и / или отек лица, губ, глотки и / или языка, наблюдался у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ (АПФ). Применение препарата Дифорс следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке, повторное применение не рекомендуется.

Первичный гиперальдостеронизм.

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует принимать антагонист ангиотензина II валсартан, поскольку их ренин-ангиотензиновой системы нарушена в связи с основным заболеванием.

Сердечная недостаточность / после перенесенного инфаркта миокарда.

Вследствие угнетения ренин-ангиотензин-у чувствительных пациентов возможны нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функции почек могут зависеть от активности ренин-ангиотензин-, применение ингибиторов АПФ (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина вызывало развитие олигурии и / или прогрессирующей азотемии, а также (в редких случаях) острую почечную недостаточность и / или летальный исход. Подобные результаты отмечались при применении валсартана.

Пациентам с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда следует оценивать функцию почек. Известно, что в долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического происхождения класса III и IV по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше по сравнению с таковой при применении плацебо, однако не было значительной разницы в появлении или ухудшении сердечной недостаточности.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летальных исходов.

Стеноз аорты и митрального клапана.

Как и при лечении другими вазодилататорами, особенно осторожными должны быть пациенты, у которых констатировано выраженный стеноз аорты невысокой степени или стеноз митрального клапана.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС).

Существуют данные, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому не рекомендуется проводить двойную блокаду РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном.

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить исключительно под наблюдением специалиста с осуществлением частого тщательного мониторинга функции почек, концентрации электролитов и артериального давления. Не следует совместно применять ингибиторы АПФ и АРА пациентам с диабетической нефропатией.

Применение препарата Дифорс не изучалось у пациентов с другими заболеваниями, кроме артериальной гипертензии.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

У пациентов, принимающих Дифорс, может возникать головокружение или ощущение слабости после приема препарата, поэтому они должны учитывать это при управлении автотранспортом и работе с потенциально опасными механизмами.

Амлодипин может слабо или умеренно влиять на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами. Если пациенты при применении амлодипина испытывают головокружение, головная боль, усталость или тошноту, их реакция может нарушаться.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Дифорс противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность.

Если беременность установлена в процессе терапии, прием препарата Дифорс следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другим лекарственным средством с установленным профилем безопасности по применению беременным.

Данные эпидемиологических исследований риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности были убедительными; однако некоторый рост риска исключать нельзя. Хотя данные контролируемых эпидемиологических исследований антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) отсутствуют, подобный риск может возникать при применении препаратов этого класса.

Известно, что применение АРА II в течение II и III триместров беременности, как известно, оказывает токсическое действие на плод у человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если со 2 триместра беременности применяли АРА II, рекомендуется ультразвуковое исследование почек и состояния костей черепа плода.

Младенцы, матери которых принимали АРА II, должны находиться под тщательным наблюдением по развитию артериальной гипотензии.

Период кормления грудью.

Амлодипин всасывается в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученной младенцем, оценивается с интерквартильным диапазоном 3-7%, максимум 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

Поскольку информация о применении препарата Дифорс в период кормления грудью отсутствует, препарат не рекомендуется применять в период кормления

грудью, желательно применять альтернативные препараты с изученным профилем безопасности, особенно в случае кормления грудью новорожденных или недоношенных детей.

Фертильность.

Клинических исследований влияния на фертильность не проводили.

Валсартан.

Известно, что валсартан не вызывал нежелательных реакций со стороны репродуктивной системы у самцов и самок крыс при пероральном применении в дозах до 200 мг / кг в сутки. Данная доза в 6 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека в пересчете на мг / м² (в расчетах использовалась доза 320 мг в сутки для перорального приема пациентом массой 60 кг).

Амлодипин.

У некоторых пациентов, которые проходили лечение блокаторами кальциевых каналов, сообщалось о случаях обратных биохимических изменений в головках сперматозоидов. Клинических данных по поводу влияния амлодипина на фертильность недостаточно. Известно, что в одном из исследований на крысах были обнаружены нежелательные реакции со стороны фертильности самцов.

Способ применения и дозы

Пациенты, у которых артериальное давление не регулируется монопрепаратами амлодипина или валсартана, могут быть переведены на комбинированную терапию препаратом Дифорс. Рекомендуемая доза - 1 таблетка в сутки. Дифорс принимать независимо от приема пищи, запивая его небольшим количеством воды.

Пациентов, принимающих валсартан и амлодипин отдельно, можно перевести на Дифорс, содержащий те же дозы компонентов. Перед переходом на комбинацию фиксированных доз рекомендуется индивидуальный подбор дозы отдельных компонентов (т.е. амлодипина и валсартана). В случае клинической

необходимости можно рассмотреть возможность непосредственной замены монотерапии на комбинацию с фиксированными дозами.

Максимальная суточная доза - 1 таблетка Дифорс 80 или 1 таблетка Дифорс 160, или 1 таблетка Дифорс XL (максимально допустимые дозы компонентов препарата - 10 мг по содержанию амлодипина, 320 мг по содержанию валсартана).

Дозировка у отдельных групп пациентов.

Нарушение функции почек.

Нет доступных клинических данных по применению пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек нет необходимости в коррекции дозы препарата Дифорс.

У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести рекомендуется контролировать уровень калия и креатинина в крови.

Одновременное применение препарата Дифорс с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ <60 мг / мин / 1,73 м²).

Сахарный диабет.

Одновременное применение препарата Дифорс с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

Нарушение функции печени.

Препарат Дифорс противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

С осторожностью следует применять Дифорс пациентам с нарушениями функции печени или обструктивными заболеваниями желчных путей.

Максимальная рекомендованная доза для пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени без холестаза составляет 80 мг валсартана.

Рекомендации по дозированию амлодипина пациентам с легкой или умеренным нарушением функции печени не разработаны. При переводе таких пациентов с артериальной гипертензией (см. Раздел «Показания») и нарушением функции печени на амлодипин или препарат Дифорс необходимо назначать наименьшую из рекомендованных доз амлодипина в монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет).

Для пациентов пожилого возраста рекомендованы обычные дозовые схемы, однако следует соблюдать осторожность при повышении дозы препарата. При переводе таких пациентов с артериальной гипертензией (см. Раздел «Показания») и нарушением функции печени на амлодипин или препарат Дифорс необходимо назначать наименьшую из рекомендованных доз амлодипина в монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Педиатрическая популяция.

Безопасность и эффективность применения препарата Дифорс детям (в возрасте до 18 лет) не исследованы. Данные отсутствуют.

Дети

Исследования лечения этим препаратом детей (в возрасте до 18 лет) не проводили. Поэтому для получения более полной информации препарат Дифорс не рекомендуется применять для лечения детей.

Передозировка

Симптомы.

До сих пор нет опыта изучения передозировки препаратом Дифорс. Основным симптомом передозировки валсартана, вероятно, является выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может привести к нарастающей периферической вазодилатации и, вероятно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о значительной и потенциально пролонгированной системной гипотензии, вплоть до шока и летального исхода.

Лечение.

Если препарат принят недавно, следует вызвать рвоту или промыть желудок. Всасывание амлодипина значительно снижается при применении активированного угля сразу или в течение 2 часов после приема амлодипина.

Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой препарата Дифорс, требует активной поддержки состояния сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль сердечной и дыхательной функций, повышение нижних конечностей, внимание к объему циркулирующей жидкости и мочеиспускания.

Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления можно применять сосудосуживающий препарат при отсутствии противопоказаний для его применения. При стойком снижении артериального давления, которое является следствием блокады кальциевых каналов, может быть целесообразным введение кальция глюконата.

Выведение валсартана и амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно.

Побочные реакции

Известно, что безопасность применения комбинации амлодипин / валсартан была оценена в ходе 5 контролируемых клинических исследований с участием 5175 пациентов, 2613 из которых получали валсартан в комбинации с амлодипином.

Побочные реакции, которые наблюдались чаще всего либо были значительными или тяжелыми: назофарингиты, грипп, гиперчувствительность, головная боль, обморок, ортостатическая гипотензия, отеки, отеки мягких тканей, отеки лица, периферические отеки, повышенная утомляемость, покраснение лица, астения и приливы.

Приведенные ниже побочные реакции классифицированы по системам органов и частоте возникновения. Частоту возникновения побочных реакций оценивали по следующим критериям:

очень часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100 - \leq 1/10$) нечасто ($> 1/1000 - \leq 1/100$) редко ($> 1/10000 - \leq 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Класс системы органов по MedDRA	Побочная реакция	Частота		
		Дифорс	Амлодипин	Валсартан
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Часто	--	--
	Грипп	Часто	--	--
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	--	--	Неизвестно
	Лейкопения	--	Очень редко	--
	Нейтропения	--	--	Неизвестно

Тромбоцитопения, иногда с пурпурой	--	Очень редко	Неизвестно	
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения питания и метаболизма	Анорексия	Нечасто	--	--
	Гиперкальциемия	Нечасто	--	--
	Гипергликемия	--	Очень редко	--
	Гиперлипидемия	Нечасто	--	--
	Гиперурикемия	Нечасто	--	--
	Гипокалиемия	Часто	--	--
	Гипонатриемия	Нечасто	--	--
Психические расстройства	Депрессия	--	Нечасто	--
	Тревожность	Редко	--	--
	Бессонница / нарушения сна	--	Нечасто	--
	Перепады настроения	--	Нечасто	--
	Спутанность сознания	--	Редко	--

Нарушения со стороны нервной системы	Нарушения координации	Нечасто	--	--
	Головокружения	Нечасто	Часто	--
	Постуральное головокружение	Нечасто	--	--
	Дисгевзия	--	Нечасто	--
	Экстрапирамидный синдром	--	Неизвестно	--
	Головная боль	Часто	Часто	--
	Гипертензия	--	Очень редко	--
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	--
	Периферичная невропатия, невропатия	--	Очень редко	--
	Сонливость	Нечасто	Часто	--
	Безсознание	--	Нечасто	--
	Тремор	--	Нечасто	--
	Гипестезия	--	Нечасто	--
Нарушения со стороны органов зрения	Нарушения зрения	Редко	Нечасто	--
	Ослабление зрения	Нечасто	Нечасто	--

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта	Шум в ушах	Редко	Нечасто	--
	Головокружения	Нечасто	--	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто	Часто	--
	Безсознание	Редко	--	--
	Тахикардия	Нечасто	--	--
	Аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)	--	Очень редко	--
	Инфаркт миокарда	--	Очень редко	--
Нарушения со стороны сосудов	Гиперимия	--	Часто	--
	Гипотония	Редко	Нечасто	--
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	--	--
	Васкулит	--	Очень редко	Неизвестно

Нарушения со стороны дыхательной системы	Кашель	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Одышка	--	Нечасто	--
	Фаринголарингеальная боль	Нечасто	--	--
	Ринит	--	Нечасто	--
ЖКТ нарушения	Абдоминальный дискомфорт и боль в верхних участках живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Смена ритма дефекации	--	Нечасто	--
	Запор	Нечасто	--	--
	Диарея	Нечасто	Нечасто	--
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто	--
	Диспепсия	--	Нечасто	--
	Гастрит	--	Очень редко	--
	Гиперплазия десен	--	Очень редко	--
	Тошнота	Нечасто	Часто	--

Панкреатит	--	Очень редко	--	
Рвота	--	Нечасто	--	
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Атипичные пробы функции печени, включая повышение уровня билирубина в крови	--	Очень редко*	Неизвестно
	Гепатит	--	Очень редко	--
	Внутрипеченочный холестаза, желтуха	--	Очень редко	--
Нарушения со стороны кожи и подкожных клеток	Аллопеция	--	Нечасто	--
	Ангioneвротический отек	--	Очень редко	Неизвестно
	Булезный дерматит	--	--	Неизвестно
	Эритема	Нечасто	--	--
	Мультиформная эритема	--	Очень редко	--
	Экзантема	Редко	Нечасто	--
	Гипергидроз	Редко	Нечасто	--

Светлочувствительность		Нечасто	--	
Зуд	Редко	Нечасто	Неизвестно	
Пурпура	--	Нечасто	--	
Высыпание	Нечасто	Нечасто	Неизвестно	
Обесцвечивание кожи	--	Нечасто	--	
Крапивница и другие формы высыпаний	--	Очень редко	--	
Экфолиативный дерматит	--	Очень редко	--	
Синдром Стивенса -Джонсона	--	Очень редко	--	
Отек Квинке	--	Очень редко	--	
Токсический эпидермальный некролиз	--	Неизвестно	--	
Нарушения со стороны костно- мышечной системы	Артралгия	Нечасто	Нечасто	--
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	--
	Припухлость суставов	Нечасто	--	--

Мышечные судороги	Редко	Нечасто	--	
Боль в мышцах	--	Нечасто		Неизвестно
Припухлость голеностопного сустава	--	Часто	--	
Ощущение тяжести	Редко	--	--	
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы	Увеличение уровня креатинина в крови	--	--	Неизвестно
	Расстройства мочеиспускания	--	Нечасто	--
	Никтурия	--	Нечасто	--
	Полиакиурия	Редко	Нечасто	--
	Полиурия	Редко	--	--
	Почечная недостаточность и нарушение функции почек	--	--	
Нарушения репродуктивной системы	Импотенция	--	Нечасто	--
	Эректильная дисфункция	Редко	--	--
	Гинекомастия	--	Нечасто	--

Общие нарушения (расстройства)	Астения	Часто	Нечасто	--
	Дискомфорт, слабость	--	Нечасто	--
	Повышенное утомление	Часто	Часто	Нечасто
	Отек лица	Часто	--	--
	Гиперемия, приливы	Часто	--	--
	Боль в груди, не связанный с сердцем	--	Нечасто	--
	Отеки	Часто	Часто	--
	Периферические отеки	Часто	--	--
	Боль	--	Нечасто	--
	Отеки мышечных тканей	Часто	--	--
Исследования	Увеличение уровня калия в крови	--	--	Неизвестно
	Увеличение массы тела	--	Нечасто	--
	Уменьшение массы тела	--	Нечасто	--

* В основном связано с холестаазом.

Дополнительная информация по компонентам препарата.

Нежелательные реакции, ранее отмечались при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или валсартана), могут возникать и при применении препарата Дифорс, даже если они не были отмечены в ходе проведения клинических исследований или в постмаркетинговый период.

Дополнительная информация по комбинации.

Периферический отек, известный побочный эффект амлодипина у пациентов, получавших комбинацию амлодипин / валсартан, в целом отмечался с меньшей частотой, чем на фоне применения амлодипина отдельно. В ходе проведения двойных слепых контролируемых клинических исследований, средняя частота периферического отека равномерно распределена во всем интервале доз и составляла 5,1% для комбинации амлодипина / валсартана.

Амлодипин.

Часто: сонливость, головокружение, сердцебиение, боль в животе, тошнота, припухлость лодыжки.

Нечасто: бессонница, изменения настроения (включая беспокойство), депрессия, тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия, нарушение зрения (включая диплопии), шум в ушах, гипотензия, одышка, ринит, рвота, диспепсия, алопеция, пурпура, изменение окраски кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, миалгия, мышечные судороги, боль, мочевые нарушения, увеличение частоты мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, общее недомогание, увеличение или уменьшение массы тела.

Редко: спутанность сознания.

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертония, периферическая невропатия, инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение уровня ферментов печени, обычно связано с холестаазом, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз.

Отмечались отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

Валсартан.

Нижеприведенные дополнительные побочные явления отмечали в ходе клинических испытаний при монотерапии валсартаном независимо от причинно-следственной связи с препаратом, который изучается.

Частота неизвестна: снижение уровня гемоглобина, снижение уровня гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышение уровня калия в сыворотке крови, повышение значения печеночных проб, в том числе концентрации билирубина в сыворотке крови, почечная недостаточность и нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, реакции гиперчувствительности, в том числе сывороточная болезнь.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 1 или по 3 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Фарма Старт».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 03124, г. Киев, бульвар Вацлава Гавела, 8.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).