

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕКСФОРЖ Н**  
**(EXFORGE Н)**

**Склад:**

1 таблетка 5 мг/160 мг/12,5 мг містить:

*діючі речовини:* амлодипіну бесилату 6,94 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 5 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

1 таблетка 10 мг/160 мг/12,5 мг містить:

*діючі речовини:* амлодипіну бесилату 13,87 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 10 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

1 таблетка 5 мг/160 мг/25 мг містить:

*діючі речовини:* амлодипіну бесилату 6,94 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 5 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 25 мг;

1 таблетка 10 мг/160 мг/25 мг містить:

*діючі речовини:* амлодипіну бесилату 13,87 мг, що еквівалентно амлодипіну основи 10 мг, валсартану 160 мг і гідрохлоротіазиду 25 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрोकристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4 000, тальк, заліза оксиджовтий (Е 172) – лише для таблеток по 5 мг/160 мг/25 мг, 10 мг/160 мг/12,5 мг, 10 мг/160 мг/25 мг; заліза оксид червоний (Е 172) – лише для таблеток по 10 мг/160 мг/12,5 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки 5 мг/160 мг/12,5 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VCL» – з іншого;

таблетки 10 мг/160 мг/12,5 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою блідо-жовтого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VDL» – з іншого;

таблетки 5 мг/160 мг/25 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VEL» – з іншого;

таблетки 10 мг/160 мг/25 мг – овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою коричнево-жовтого кольору, зі скошеними краями, з відбитком «NVR» з одного боку та «VHL» – з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АХС09D Х01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

До складу Ексфоржу Н входять три антигіпертензивних засоби з доповнюючими один одного механізмами для контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II, а гідрохлоротіазид – до класу тiazидних діуретиків. Комбінація цих трьох компонентів характеризується взаємодоповнюючою антигіпертензивною дією.

*Амлодипін*

Амлодипін, що входить до складу Ексфоржу Н, інгібує трансмембранний вхід іонів кальцію у м'язи серця та гладкі м'язи судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну відбувається шляхом прямої релаксуючої дії на гладкі м'язи судин, спричиняючи зниження резистентності периферичних судин та артеріального тиску. Амлодипін у терапевтичних дозах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричинює вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи та стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується вираженими змінами частоти серцевих скорочень або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Концентрації у плазмі крові співвідносяться з ефектом як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок амлодипін у терапевтичних дозах призводить до зниження резистентності ниркових судин і підвищення швидкості клубочкової фільтрації та ефективного ниркового плазмотоку без зміни фільтраційної фракції або протеїнурії.

#### Валсартан

Валсартан є активним при пероральному застосуванні, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Валсартан діє селективно на підтип AT<sub>1</sub> рецепторів, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II.

Прийом валсартану пацієнтами з артеріальною гіпертензією сприяє зниженню артеріального тиску без впливу на швидкість пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування одноразової дози початок гіпотензивного ефекту настає протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект триває протягом 24 годин після застосування препарату. При повторному застосуванні максимальне зниження артеріального тиску (при всіх режимах дозування) досягається, як правило, протягом 2-4 тижнів.

#### Гідрохлоротіазид

Місцем дії тiazидних діуретиків є переважно дистальні звивисті каналці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок існують високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тiazидних діуретиків і інгібіції транспортування NaCl у дистальні звивисті каналці. Механізм дії тiazидів полягає у інгібіції переносників NaCl<sup>-</sup>, можливо, шляхом конкуренції за центри Cl<sup>-</sup>, що, в свою чергу, діє на механізми реабсорбції електролітів: безпосередньо посилює екскрецію натрію і хлору до приблизно еквівалентного ступеня і опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секреції альдостерону та виведенням калію з сечею, а також зниженням калію у сироватці крові.

#### Фармакокінетика.

##### Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлоротіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

##### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

Після перорального застосування препарату Ексфорж Н здоровими дорослими добровольцями максимальні концентрації амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду у плазмі крові досягалися протягом 6-8 годин, 3 годин і 2 годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду при застосуванні Ексфоржу Н аналогічні показникам, що спостерігалися при застосуванні його компонентів як окремих препаратів.

##### Амлодипін

**Абсорбція.** Після перорального застосування у терапевтичних дозах окремо амлодипіну максимальна концентрація у плазмі крові досягалася через 6-12 годин. Абсолютна біодоступність становила від 64 % до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

**Розподіл.** Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* амлодипіну показали, що приблизно 97,5 % препарату, що знаходиться у циркулюючій крові, зв'язується з білками плазми крові.

**Біотрансформація.** Амлодипін активно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.

**Виведення.** Амлодипін виводиться з плазми крові двома етапами, кінцевий період напіввиведення становить приблизно 30-50 годин. Рівні рівноважного стану у плазмі досягаються після постійного застосування протягом 7-8 днів. 10 % вихідного амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

##### Валсартан

**Абсорбція.** Після перорального застосування окремо валсартану його максимальні концентрації досягаються через 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Прийом їжі знижує експозицію (як визначено за AUC) валсартану приблизно на 40 %, а максимальну концентрацію у плазмі крові (C<sub>max</sub>) – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому препарату натще і після їди. Однак таке зменшення показника AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

*Розподіл.* Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів вказуючи на те, що валсартан не розподіляється екстенсивно у тканинах. Валсартан активно зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), головним чином з альбумінами сироватки крові.

*Біотрансформація.* Валсартан не трансформується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було ідентифіковано у плазмі крові у низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт фармакологічно неактивний.

*Виведення.* Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у вигляді незміненого препарату. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/годину, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

#### Гідрохлоротіазид

*Абсорбція.* Абсорбція гідрохлоротіазиду після перорального застосування відбувається швидко ( $T_{max}$  – приблизно 2 години). Підвищення середнього AUC є лінійним і пропорційним дозі при застосуванні у терапевтичному діапазоні доз. Не спостерігається змін кінетики гідрохлоротіазиду при повторному застосуванні, а кумуляція була мінімальною при прийомі 1 раз на добу. При одночасному прийомі з їжею відмічалось як підвищення, так і зниження системної доступності гідрохлоротіазиду порівняно з прийомом натще. Вираженість цих ефектів незначна і має невелику клінічну значущість. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 60 – 80 % після перорального застосування.

*Розподіл.* Видимий об'єм розподілу становить 4-8 л/кг. Гідрохлоротіазид у циркулюючій крові зв'язується з білками плазми крові (40-70 %), головним чином з альбумінами сироватки крові. Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах у рівнях, що у 1,8 разу перевищують рівні у плазмі крові.

*Біотрансформація.* Гідрохлоротіазид виводиться у незміненому вигляді.

*Виведення.* Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді з сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації і активної секреції в ниркових каналцях. Період напіввиведення – 6-15 годин.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Діти (віком до 18 років)*

Немає даних щодо фармакокінетики у дітей.

##### *Пацієнти літнього віку (65 років і старші)*

Час до досягнення  $C_{max}$  амлодипіну подібний у молодих та літніх пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, спричиняючи підвищення показника площі під кривою (AUC) та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, тому з обережністю підвищують дозу таким пацієнтам. Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами, але це не має клінічної значущості.

Обмежені дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлоротіазиду знижений як у здорових добровольців літнього віку, так і у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно з молодшими здоровими добровольцями.

Оскільки три компоненти препарату однаково добре переносяться молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, рекомендовано звичайний режим дозування.

##### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок суттєво не впливає на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося, для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % загального плазмового кліренсу, не спостерігалось взаємозв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану.

Тому пацієнти з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості можуть застосовувати препарат у звичайній початковій дозі.

##### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів з порушенням функції печінки кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення показника AUC приблизно на 40-60 %. У середньому у пацієнтів з хронічними захворюваннями легкого та помірного ступеня тяжкості експозиція (визначено за показником AUC) валсартану у 2 рази вища, ніж у дорослих добровольців (згруповано за віком, статтю і масою тіла). З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із захворюваннями печінки.

Комбінація амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид не тестувалася щодо генотоксичності та канцерогенності, оскільки не спостерігалось ознак взаємодії між цими препаратами, що представлені на ринку протягом тривалого часу. Однак амлодипін, валсартан і гідрохлоротіазид протестовані індивідуально стосовно генотоксичності та канцерогенності; були отримані негативні результати.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують як три окремих препарати або як два препарати, один з яких є комбінованим.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
- Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаза.
- Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/ 1,73 м<sup>2</sup>), анурія, а також перебування на діалізі.
- Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (БРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) з аліскіреном у пацієнтів з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок(ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Тяжка гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дослідження взаємодії Ексфоржу Н з іншими лікарськими препаратами не проводились. У таблиці 1 представлена лише інформація про взаємодію з іншими лікарськими препаратами, що відомі для кожної окремої діючої речовини.

Однак важливо враховувати, що препарат Ексфорж Н може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

Таблиця 1

Одночасне застосування не рекомендоване		
<i>Окремі компоненти Ексфоржу Н</i>	<i>Відомі взаємодії з такими засобами</i>	<i>Ефект при взаємодії з іншими лікарськими препаратами</i>
Валсартан і гідрохлоротіазид	Літій	Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомлялося протягом одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II, у тому числі валсартану або тіазидів, таких як гідрохлоротіазид. Оскільки нирковий кліренс літію знижується тіазидами, ризик токсичності літію, ймовірно, може збільшуватися із застосуванням Ексфоржу Н. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці під час сумісного застосування препаратів.

Валсартан	Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замісники солі, що містять калій, та інші засоби, що можуть підвищувати рівні калію	Якщо необхідне застосування лікарського препарату, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.
Амлодипін	Грейпфрут чи грейпфрутовий сік	Застосування амлодипіну з грейпфрутом чи грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки біоеквівалентність може збільшуватися у деяких пацієнтів, що призводить до збільшення ефекту зниження кров'яного тиску
Одночасне застосування потребує обережності		
<i>Окремі компоненти Ексфоржу Н</i>	<i>Відомі взаємодії з такими засобами</i>	<i>Ефект при взаємодії з іншими лікарськими препаратами</i>
Амлодипін	<i>Інгібітори СYP3A4</i> (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір)	Дослідження за участю пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилтіазем інгібує метаболізм амлодипіну, можливо, за участі СYP3A4 (концентрація у плазмі крові зростає приблизно на 50 % і ефект амлодипіну посилюється). Не можна виключити вірогідності того, що більш потужні інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати концентрацію амлодипіну у плазмі більш виражено, ніж дилтіазем.
	<i>Індуктори СYP3A4</i> (протисудомні препарати [такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон], рифампіцин, звіробій)	Одночасне застосування може призводити до зниження концентрацій амлодипіну у плазмі крові. Показано проводити клінічний моніторинг із можливим коригуванням дози амлодипіну протягом лікування індуктором і після його відміни.
	Симвастатин	Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77% порівняно з застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг пацієнтам, які застосовують амлодипін.
	Дантролен (інфузії)	У тварин спостерігалися летальні випадки вентрикулярних фібриляцій та кардіоваскулярних колапсів у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, чутливим до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісних гіпертермій.

Валсартан і гідрохлоротіазид	<p><i>Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (&gt;3 г/добу) і неселективні НПЗП</i></p> <p><i>Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)</i></p>	<p>НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування препарату Ексфорж Н і НПЗП може призводити до погіршення ниркової функції та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг ниркової функції на початку лікування, а також відповідну гідратацію пацієнта.</p> <p>Результати досліджень <i>in vitro</i> з тканиною печінки людини показали, що валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.</p>
Гідрохлоротіазид	<i>Алкоголь, анестетики і седативні препарати</i>	Може спостерігатися потенціювання ортостатичної гіпотензії.
	<i>Амантадин</i>	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.
	<i>Антихолінергічні препарати (такі як атропін, біпериден)</i>	Біодоступність діуретиків тіазидного типу можуть підвищувати антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден), очевидно внаслідок зниження шлунково-кишкової рухливості та швидкості випорожнення шлунка.
	<p><i>Антидіабетичні препарати (наприклад інсулін і пероральні антидіабетичні засоби)</i></p> <p><i>Метформін</i></p>	<p>Може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів.</p> <p>Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлоротіазиду.</p>
	<i>Бета-блокатори і діазоксид</i>	Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами може посилювати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.
	<i>Карбамазепін</i>	У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому таких пацієнтів слід попередити про можливість гіпонатріємічних реакцій, а також відповідно спостерігати за їх станом.
	<i>Холестирамін і смоли холестиполу</i>	Абсорбцію тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижує холестирамін та інші аніонообмінні смоли.

	<i>Циклоспорин</i>	Одночасне лікування з циклоспорином може посилювати ризик гіперурикемії та ускладнення подагричного типу.
	<i>Цитотоксичні препарати</i> (наприклад циклофосфамід, метотрексат)	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їх мієлосупресивний ефект.
	<i>Глікозиди наперстянки</i>	Тіазидіндукована гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть виникати як небажані ефекти, що сприяють розвитку дигіталісіндукованої серцевої аритмії.
	<i>Йодовмісні контрастні засоби</i>	У випадку діуретикіндукованої дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію.
	<i>Лікарські препарати, що впливають на рівні калію</i> (калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, АКТГ, амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти)	Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду можуть посилювати калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G та похідні саліцилової кислоти. Якщо такі препарати призначають з комбінацією амлодипін/валсартан /гідрохлоротіазид, рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.
	<i>Лікарські препарати, що застосовуються для лікування подагри</i> (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)	Може виникнути необхідність у коригуванні дози урикозуричних лікарських препаратів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у підвищенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне призначення тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може підвищувати частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.
	<i>Метилдопа</i>	Були окремі повідомлення про розвиток гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.
	<i>Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів</i> (наприклад тубокурарин)	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, потенціюють дію похідних кураре.
	<i>Пресорні аміни</i> (наприклад норадреналін, адреналін)	Ефект пресорних амінів може бути послаблений.
	<i>Вітамін D і солі кальцію</i>	Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з вітаміном D або із солями кальцію може потенціювати підвищення рівня кальцію у сироватці крові.

*Подвійна блокада РААС з БРА, іАПФ або аліскіреном*

Супутнє застосування БРА, включаючи валсартан, або іАПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Особливості застосування.***

Безпека та ефективність амлодипіну при гіпертонічному кризі не досліджувались.

#### **Пацієнти з дефіцитом натрію та дегідратацією**

У пацієнтів з активованою системою ренін-ангіотензин (пацієнти з дефіцитом солей та/або дегідратацією, які отримують діуретики у високих дозах), які застосовують антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАII), може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія. Рекомендовано коригувати такий стан перед застосуванням препарату Ексфорж Н або уважно спостерігати за пацієнтом на початку лікування.

Якщо при застосуванні препарату Ексфорж Н виникає виражена артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення та припідняти йому ноги і, якщо необхідно, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин. Лікування можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

#### **Зміни рівнів електролітів сироватки крові**

##### ***Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид***

Необхідно періодично, з відповідними інтервалами перевіряти рівні електролітів сироватки крові, щоб визначити можливий електролітний дисбаланс.

Періодичне визначення рівнів електролітів і калію у сироватці крові слід проводити через відповідні проміжки часу для попередження можливого електролітного дисбалансу, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як порушення функції нирок, лікування іншими препаратами та електролітний дисбаланс в анамнезі.

##### ***Валсартан***

Одночасне застосування з калієвмісними добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими препаратами, що можуть підвищувати рівні калію (наприклад гепарином), не рекомендоване. При необхідності слід контролювати рівні калію.

##### ***Гідрохлоротіазид***

Повідомлялося про розвиток гіпокаліємії при лікуванні тіазидними діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, пов'язане з розвитком гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призводити до гіпомагніємії. При застосуванні тіазидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призводити до гіперкальціємії.

Всім пацієнтам, які отримують тіазидні діуретики, необхідно проводити періодичний моніторинг рівня електролітів, особливо калію, натрію та магнію.

#### **Порушення функції нирок**

Немає необхідності у коригуванні дози препарату Ексфорж Н пацієнтам з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (ШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Рекомендовано періодично контролювати рівень калію, креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові пацієнтів з порушенням функції нирок при застосуванні препарату Ексфорж Н.

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### **Стеноз ниркової артерії**

Ексфорж Н потрібно застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом окремої нирки, оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.

#### **Трансплантація нирки**

На сьогодні немає досвіду щодо безпеки застосування препарату Ексфорж Н пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

#### **Порушення функції печінки**



Валсартан головним чином виводиться у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та показник АUC (концентрація в плазмі - час) вищий у пацієнтів з порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкої та помірної тяжкості, що не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. З цієї причини препарат Ексфорж Н не показаний для такої групи пацієнтів.

#### Ангіоневротичний набряк.

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що можуть призвести до обструкції дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика спостерігалися у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Застосування Ексфоржу Н слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

#### Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій/стан після перенесеного інфаркту міокарда

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із підвищеною чутливістю можуть очікуватися зміни функції нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і антагоністами ангіотензинових рецепторів призводить до олігурії та/або прогресуючої азотемії (рідко) з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Про подібні результати повідомлялося щодо валсартану.

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо у максимальній дозі Ексфоржу Н – 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені.

#### Стеноз аортального і мітрального клапанів

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, з особливою обережністю призначають препарат пацієнтам зі стенозом аортального і мітрального клапанів невисокого ступеня.

#### Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом не слід лікувати антагоністом ангіотензину II валсартаном, оскільки у них не активована система ренін-ангіотензин. Тому препарат Ексфорж Н не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

#### Системний червоний вовчак

Повідомлялось, що тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, загострюють або активують перебіг системного червоного вовчака.

#### Інші порушення метаболізму

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом.

Оскільки Ексфорж Н містить гідрохлоротіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії.

Гідрохлоротіазид може підвищувати рівні сечової кислоти в сироватці крові внаслідок зниження кліренсу сечової кислоти та може спричиняти загострення гіперурикемії, а також раптову подагру у чутливих пацієнтів.

Тіазиди можуть послаблювати екскрецію кальцію з сечею і спричиняти періодичне та незначне підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів щодо функції паращитовидної залози.

#### Фоточутливість

Про випадки реакцій фоточутливості повідомлялось при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому препарату Ексфорж Н, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного УФО.

#### Закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид, сульфонамід були асоційовані з алергійною реакцією, що призвела до гострої транзиторної міопії та закритокутової глаукоми. Симптоми включали гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах та зазвичай з'являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування.

Нелікована закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

В першу чергу необхідно якомога швидше припинити застосування гідрохлоротіазиду. У випадку коли внутрішньоочний тиск залишається не контрольованим слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокутової глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

#### Загальні

З обережністю призначають препарат пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш ймовірно у пацієнтів з алергією та астмою.

#### Пацієнти літнього віку (65 років і старші)

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози Ексоржу Н 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату пацієнтам цієї групи обмежені.

#### *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, з іншими агентами, що діють як РААС, може призводити до підвищення випадків гіпотензії, гіперкаліємії та змін функції нирок порівняно з монотерапією. Рекомендовано спостерігати за кров'яним тиском, функцією нирок та рівнем електролітів у пацієнтів, що застосовують Ексорж Н та інші агенти, що діють як РААС.

Необхідно з обережністю застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, з іншими агентами, що блокують РААС, такими як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або аліскірен.

Супутнє застосування ЕксоржуН з антагоністами рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або з цукровим діабетом.

#### *Застосування в період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

##### *Амлодипін*

Дослідження щодо безпеки амлодипіну під час вагітності не проводились. У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність спостерігалася при застосуванні високих дозувань. Застосування під час вагітності рекомендовано тільки якщо відсутній більш безпечний альтернативний лікарський засіб та якщо само захворювання несе більший ризик для матері та ембріона.

##### *Валсартан*

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

##### *Гідрохлоротіазид*

Досвід застосування гідрохлоротіазиду в період вагітності, особливо в I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату в період II та III триместрів вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія, а також може асоціюватися з іншими побічними реакціями, що спостерігаються у дорослих.

##### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Немає досвіду застосування препарату Ексорж Н вагітним жінкам. Наявні дані стосовно компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування Ексоржу Н протипоказано.

#### Період годування груддю

Немає інформації про застосування валсартану та/або амлодипіну в період годування груддю. Гідрохлоротіазид екскретується в грудне молоко, тому застосування Ексоржу Н протипоказано протягом періоду годування груддю.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

У пацієнтів, що застосовують Ексоржу Н, може виникати запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Амлодипін може слабо або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчувають запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їх реакція може порушуватися.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Спосіб застосування

Ексоржу Н можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці.

#### Дозування

Рекомендована доза препарату Ексоржу Н – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед переходом на застосування препарату Ексоржу Н стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза Ексоржу Н повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовуються на момент зміни препарату.

Максимальна рекомендована доза препарату Ексоржу Н – 10 мг/320 мг/25 мг.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Порушення функції нирок*

Оскільки до складу препарату входить гідрохлоротіазид, препарат Ексоржу Н протипоказаний пацієнтам з анурією та тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Супутнє застосування ЕксоржуН з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості.

##### *Цукровий діабет*

Супутнє застосування ЕксоржуН з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

##### *Порушення функції печінки*

Оскільки до складу препарату входить валсартан, препарат Ексоржу Н протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості, що не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, і тому Ексоржу Н не показаний для цієї групи пацієнтів. Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені.

##### *Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій*

Досвід застосування препарату Ексоржу Н, особливо у максимальних дозах, пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій обмежений. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо максимальну дозу Ексоржу Н 10 мг/320 мг/25 мг.

##### *Пацієнти літнього віку (65 років і старші)*

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози Ексоржу Н 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені.

##### *Педіатричні популяції*

Немає відповідних даних про застосування Ексоржу Н в педіатричних популяціях (пацієнтів віком до 18 років) за показанням артеріальна гіпертензія.

### ***Діти.***

Безпека та ефективність застосування дітям не встановлена, тому препарат не застосовують пацієнтам цієї вікової групи.

### **Передозування.**

#### Симптоми

Немає даних про передозування препарату Ексфорж Н. Основний симптом передозування – можлива виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призводити до вираженої вазодилатації периферичних судин і, можливо, рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про виражену і потенційну пролонговану системну гіпотензію, включаючи шок з летальним наслідком.

#### Лікування

##### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні препарату Ексфорж Н потребує активної підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функції серця і дихальної системи, утримання нижніх кінцівок у припіднятому положенні, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Судинозвужувальні препарати можуть бути доречними для відновлення тону судин і артеріального тиску при умові, що немає протипоказань для їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути ефективним для реверсії ефектів блокади кальцієвих каналів.

##### *Амлодипін*

Якщо після прийому препарату минуло небагато часу, слід розглянути питання про індукцію блювання або промивання шлунка. При призначенні активованого вугілля здоровим добровольцям відразу або через 2 години після прийому амлодипіну абсорбція амлодипіну виражено знижувалась.

Малоймовірно, що амлодипін виводиться при гемодіалізі.

##### *Валсартан*

Малоймовірно, що валсартан виводиться при гемодіалізі.

##### *Гідрохлоротіазид*

Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується дефіцитом електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією) і гіповолемією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими симптомами передозування є нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до спазмів м'язів та/або загострення аритмії, пов'язаної з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських препаратів. Рівень, до якого гідрохлоротіазид виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлений.

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції, подані у таблиці 2 за класами систем органів (MedDRA) та частотою, представлені стосовно Ексфоржу Н (амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид) і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду.

Дуже часто:  $\geq 1/10$ ; часто: від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечасто: від  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ; рідко: від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ; дуже рідко:  $< 1/10\ 000$ ; невідомо (неможливо визначити за наявними даними).

Таблиця 2

Класи систем органів (MedDRA)	Побічні реакції	Частота			
		Ексфорж Н	Амлодипін	Валсартан	Гідрохлоротіазид
З боку системи крові та лімфатичної системи	Агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку	--	--	--	Дуже рідко
	Зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту	--	--	Невідомо	--
	Гемолітична анемія	--	--	--	Дуже рідко
	Лейкопенія	--	Дуже рідко	--	Дуже рідко
	Нейтропенія	--	--	Невідомо	--
	Тромбоцитопенія, іноді з пурпурою	--	Дуже рідко	Невідомо	Рідко

З боку імунної системи	Гіперчутливість	--	Дуже рідко	Невідомо	Дуже рідко
	Анорексія	Нечасто	--	--	--
З боку метаболізму та живлення	Гіперкальціємія	Нечасто	--	--	Рідко
	Гіперглікемія	--	Дуже рідко	--	Рідко
	Гіперліпідемія	Нечасто	--	--	--
	Гіперурикемія	Нечасто	--	--	Часто
	Гіперхлоремічний алкалоз	--	--	--	Дуже рідко
	Гіпокаліємія	Часто	--	--	Дуже часто
	Гіпомагніємія	--	--	--	Часто
	Гіпонатріємія	Нечасто	--	--	Часто
	Погіршення метаболічних ознак діабету	--	--	--	Рідко
	З боку психіки	Депресія	--	Нечасто	--
Безсоння / порушення сну		Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Зміни настрою	--	Нечасто	--	
	Знякковілість	--	Рідко	--	--
З боку нервової системи	Порушення координації	Нечасто	--	--	--
	Запаморочення	Часто	Часто	--	Рідко
	Запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні	Нечасто	--	--	--
	Дисгевзія	Нечасто	Нечасто	--	--
	Екстрапірамідний синдром	--	Невідомо	--	--
	Головний біль	Часто	Часто	--	Рідко
	Гіпертонія	--	Дуже рідко	--	--
	Летаргія	Нечасто	--	--	--
	Парестезія	Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Периферична нейропатія, нейропатія	Нечасто	Дуже рідко	--	--
	Сонливість	Нечасто	Часто	--	--
	Синкопе	Нечасто	Нечасто	--	--
	Тремор	--	Нечасто	--	--
Гіпоестезія	--	Нечасто	--	--	
З боку органів зору	Порушення зору	Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Розлади зору	--	Нечасто	--	--
	Гостра закрито-кутова глаукома	--	--	--	Невідомо
З боку органів слуху	Дзвін у вухах	--	Нечасто	--	--
	Вертиго	Нечасто	--	Нечасто	--
З боку серця	Пальпатація	--	Часто	--	--
	Тахікардія	Нечасто	--	--	--

З боку судинної системи	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь) Інфаркт міокарда	--	Дуже рідко	--	Рідко
	Припливи крові	--	Часто	--	--
	Артеріальна гіпотензія	Часто	Нечасто	--	--
	Ортостатична гіпотензія	Нечасто	--	--	Часто
	Флебіт, тромбофлебіт	Нечасто	--	--	--
З боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки	Васкуліт	--	Дуже рідко	Невідомо	--
	Кашель	Нечасто	Дуже рідко	Нечасто	
	Диспное	Нечасто	Нечасто	--	--
	Респіраторний дистрес, набряк легень, пневмоніт	--	--	--	Дуже рідко
	Риніт	--	Нечасто	--	--
З боку травного тракту	Подразнення горла	Нечасто	--	--	--
	Абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота	Нечасто	Часто	Нечасто	Рідко
	Неприємний запах при диханні	Нечасто	--	--	--
	Зміна частоти дефекації	--	Нечасто	--	--
	Запор	--	--	--	Рідко
	Зниження апетиту	--	--	--	Часто
	Діарея	Нечасто	Нечасто	--	Рідко
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто	--	--
	Диспепсія	Часто	Нечасто	--	--
	Гастрит	--	Дуже рідко	--	--
	Гіперплазія ясен	--	Дуже рідко	--	--
	Нудота	Нечасто	Часто	--	Часто
	Панкреатит	--	Дуже рідко	--	Дуже рідко
Блювання	Нечасто	Нечасто	--	Часто	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові	--	Дуже рідко*	Невідомо	--
	Гепатит	--	Дуже рідко	--	--
	Внутрішньопечінковий холестаза, жовтяниця	--	Дуже рідко	--	Рідко
З боку шкіри та її похідних	Алопеція	--	Нечасто	--	--
	Ангіоневротичний набряк	--	Дуже рідко	Невідомо	--

	Бульозний дерматит	--	--	Невідомо	--
	Шкірні реакції, подібні червоному вовчаку, реактивація шкірної форми червоного вовчака	--	--	--	Дуже рідко
	Мультиформна еритема	--	Дуже рідко	--	Невідомо
	Екзантема	--	Нечасто	--	--
	Гіпергідроз	Нечасто	Нечасто	--	--
	Реакції фоточутливості	--	Дуже рідко	--	Рідко
	Свербіж	Нечасто	Нечасто	Невідомо	--
	Пурпура	--	Нечасто	--	Рідко
	Висипання	--	Нечасто	Невідомо	Часто
	Зміна кольору шкіри	--	Нечасто	--	--
	Кропив'янка	--	Дуже рідко	--	Часто
	Некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз	--	--	--	Дуже рідко
	Ексфолюативний дерматит	--	Дуже рідко	--	--
	Синдром Стівенса-Джонсона	--	Дуже рідко	--	--
	Набряк Квінке	--	Дуже рідко	--	--
З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Артралгія	--	Нечасто	--	--
	Біль у спині	Нечасто	Нечасто	--	--
	Опухання суглобів	Нечасто	--	--	--
	Спазми м'язів	Нечасто	Нечасто	--	Невідомо
	М'язова слабкість	Нечасто	--	--	--
	Міалгія	Нечасто	Нечасто	Невідомо	--
	Біль у кінцівках	Нечасто	--	--	--
	Набряк щиколотки	--	Часто	--	--
З боку нирок і сечовидільної системи	Підвищення рівня креатиніну у сироватці крові	Нечасто	--	Невідомо	--
	Порушення сечовипускання	--	Нечасто	--	--
	Ніктурія	--	Нечасто	--	--
	Полакіурія	Часто	Нечасто	--	--
	Ниркова дисфункція	--	--	--	Невідомо
	Гостра ниркова недостатність	Нечасто	--	--	Невідомо
	Ниркова недостатність і порушення функції нирок	--	--	Невідомо	Рідко

З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Імпотенція	Нечасто	Нечасто	--	Часто
	Гінекомастія	--	Нечасто	--	--
Загальні порушення та реакції в місці застосування	Абазія, порушення ходи	Нечасто	--	--	--
	Астенія	Нечасто	Нечасто	--	Невідомо
	Дискомфорт, нездужання	Нечасто	Нечасто	--	--
	Слабкість	Часто	Часто	Нечасто	--
	Некардіальний біль у грудній клітці	Нечасто	Нечасто	--	--
	Набряки	Часто	Часто	--	--
	Пропасниця	--	--	--	Невідомо
Обстеження	Біль	--	Нечасто	--	--
	Підвищення рівня ліпідів	--	--	--	Дуже часто
	Підвищення рівня азоту сечовини	Нечасто	--	--	--
	Підвищення рівня сечової кислоти у крові	Нечасто	--	--	--
	Глюкозурія	--	--	--	Рідко
	Зниження рівня калію у сироватці крові	Нечасто	--	--	--
	Підвищення рівня калію у сироватці крові	--	--	Невідомо	--
	Збільшення маси тіла	Нечасто	Нечасто	--	--
	Зменшення маси тіла	--	Нечасто	--	--

\*більш пов'язано з холестазом

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30°C в захищеному від вологи місці.  
Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

1. Новартіс Фарма Штейн АГ Novartis Pharma Stein AG.
2. Новартіс Фармасьютика С. А., Іспанія Novartis Farmaceutica S.A., Spain

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

1. Шаффхауерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія/  
Schaffhauserstrasse 4332 Stein, Switzerland



2. Ронда де Санта Марія 158, 08210 Барбера дель Валлес, Барселона, Іспанія/  
Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles Barcelona Spain