

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.07.2012 № 503
Ресстраційне посвідчення
№ UA/12365/01/02
№ UA/12365/01/01
№ UA/12365/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.08.2015 № 537

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІФОРС 80
ДІФОРС 160
ДІФОРС XL
(DIFORS 80)
(DIFORS 160)
(DIFORS XL)

Склад:

діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан;

1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, дигідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; гідроксипропілцелюлоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; магнію стеарат; покриття для нанесення оболонки Opady II White (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II.
Код АТХ С09D В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Діфорс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів виявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Амлодипін.

Амлодипін інгібує трансмембранне проникнення іонів кальцію в гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну обумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується в дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливі процеси

серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію в ці клітини через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичних доз пацієнтам з есенціальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску в положеннях хворого лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною швидкості серцевих скорочень або рівнів катехоламінів у плазмі при тривалому дозуванні.

Ефект корелює з концентраціями в плазмі у пацієнтів молодого і літнього віку.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок терапевтичні дози амлодипіну призводять до зниження ренального судинного опору і підвищення рівня гломерулярної фільтрації, а також ефективного ниркового потоку плазми без змін фракції, що фільтрується, або протеїнурії.

Вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, у цілому показали невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на dP/dt або на лівошлуночковий і діастолічний тиск або об'єм. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не виявляв негативного інотропного ефекту при застосуванні терапевтичних доз у інтактних тварин та людей, навіть при сумісному введенні з бета-блокаторами.

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла і передсердно-шлуночкової провідності у здорових тварин або людей. При застосуванні амлодипіну в комбінації з бета-блокаторами у пацієнтів з есенціальною гіпертензією або стенокардією змін показників електрокардіограми не відзначено.

Спостерігалися позитивні клінічні ефекти амлодипіну у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангиографічно.

Валсартан.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1 , які є рідко поширені і відповідають за ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT_1 -рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT_2 -рецептори, що зрівноважує ефект AT_1 -рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно AT_1 -рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1 -рецепторами, ніж з AT_2 -рецепторами.

Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), відомий також під назвою кінінази II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення внутрішньо разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4-6 годин.

Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект звичайно досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення артеріальної гіпертензії або до інших побічних клінічних явищ.

Валсартан/амлодипін.

Комбінація амлодипіну бесілат/валсартан у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричиняє антигіпертензивний ефект впродовж приблизно 24 годин. Раптова відміна препарату не призводить до швидкого підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється амлодипіном, при неприйнятних набряках комбінована терапія може забезпечити аналогічний контроль артеріального тиску при зменшенні набряків.

Фармакокінетика.

Лінійність. Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.

Амлодипін.

Всмоктування. Після внутрішнього застосування терапевтичних доз амлодипіну пік концентрації його в плазмі досягається протягом 6-12 годин. Розрахована абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Їжа істотно впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. У пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, приблизно 97,5 % циркулюючого препарату зв'язується з білками плазми.

Біотрансформація. Амлодипін інтенсивно (приблизно 90 %) метаболізується в печінці до неактивних метаболітів.

Виведення. Виведення амлодипіну з плазми двофазне, з періодом напіввиведення приблизно 30-50 годин. Рівноважні рівні в плазмі досягаються після постійного введення протягом 7-8 днів. 10 % початкового амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Валсартан.

Всмоктування. Після прийому препарату внутрішньо пік концентрації валсартану в плазмі досягається протягом 2-4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер (час напіввиведення $T_{1/2\alpha} < 1$ години і $T_{1/2\beta}$ приблизно 9 годин). Їжа знижує експозицію валсартану, як показує AUC (концентрація в плазмі - час), приблизно на 40 %, а пік концентрації в плазмі (C_{max}) – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану в плазмі однакова для групи, яка приймала препарат натще, і групи пацієнтів, яка приймала препарат після їди. Зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Рівноважний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, що вказує на те, що валсартан розподіляється в тканинах неінтенсивно. Валсартан міцно зв'язується з білками плазми (94-97 %), головним чином з сироватковим альбуміном.

Біотрансформація. Валсартан значною мірою не трансформується, оскільки тільки 20 % дози переходить у метаболіти. У плазмі в низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану) ідентифікований гідроксиметаболіт, який фармакологічно неактивний.

Виведення. Валсартан виводиться, головним чином, в незміненому стані з калом (приблизно 83 % від дози) і сечею (близько 13 % від дози). Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану в плазмі становить приблизно 2 л/год, а його ренальний кліренс – приблизно 0,62 л/год (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Валсартан/амлодипін.

Після перорального застосування Діфорсу пік концентрації в плазмі валсартану і амлодипіну досягається за 3 і 6-8 годин відповідно. Швидкість і ступінь всмоктування Діфорсу еквівалентні біодоступності валсартану і амлодипіну.

Ниркова недостатність.

Порушення функції нирок істотно не впливають на фармакокінетику амлодипіну.

Немає реальної кореляції між станом функції нирок (вимірюють за кліренсом креатиніну) і експозицією (визначають за AUC) при застосуванні валсартану пацієнтам з порушеннями функції нирок різного ступеня. Тому пацієнти зі слабкими і помірними порушеннями функції нирок приймають звичайну початкову дозу.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з печінковою недостатністю знижується кліренс амлодипіну, що призводить до підвищення AUC приблизно на 40-60 %. У пацієнтів зі слабкими і помірними хронічними захворюваннями печінки експозиція (визначена за значеннями AUC) валсартану в середньому вдвічі перевищує таку у здорових добровольців. Пацієнти, які мають захворювання печінки, повинні бути обережними при застосуванні препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестааз.

Тяжкі порушення функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 30 мл/хв/1,73 м²).

Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Протипоказано одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²).

Протипоказано вагітним жінкам та жінкам, які планують завагітніти.

Відповідно до інформації з безпеки амлодипіну:

- обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші гіпотензивні препарати.

Часто застосовувані гіпотензивні препарати (наприклад, альфа-блокатори, діуретики) та інші лікарські засоби, які можуть викликати появу гіпотензивних небажаних явищ (наприклад, трициклічні антидепресанти, альфа-блокатори, що застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози), можуть посилювати гіпотензивну дію комбінації.

Амлодипін.

При монотерапії амлодипіном не встановлені клінічно значущі лікарські взаємодії з такими препаратами: тіазидні діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, нітрати тривалої дії, сублінгвальний нітрогліцерин, дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафіл; комбіновані антацидні препарати, які містять алюмінію гідроксиду гель, магнію гідроксид, симетикон; циметидин, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), антибіотики, пероральні гіпоглікемічні засоби.

Інгібітори СYP3A4.

Дослідження за участю пацієнтів літнього віку показало, що дилтіазем пригнічує метаболізм амлодипіну, ймовірно за допомогою СYP3A4 (концентрації в плазмі крові зростали приблизно на 50 %, а ефект амлодипіну посилювався). Не виключено, що більш потужні інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати плазмові концентрації амлодипіну більшою мірою, ніж дилтіазем.

Індуктори СYP3A4.

Супутнє застосування протисудомних препаратів (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцину, звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*) може призвести до зниження концентрації амлодипіну в плазмі крові. Рекомендується клінічний моніторинг; також може виникнути необхідність у корекції доз амлодипіну в період його застосування з індуктором і після його відміни.

Валсартан.

При монотерапії валсартаном не встановлені клінічно значущі лікарські взаємодії з такими препаратами: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні препаратів групи антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), в тому числі валсартану, з іншими препаратами, що блокують ренін-ангіотензинову систему (РАС), такими як препарати групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або аліскірен.

Одночасне застосування АРА, включаючи Діфорс, або ІАПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШГФ < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказане.

Літій.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ відзначалося оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і його токсичності. Хоча досвід супутнього застосування валсартану і літію відсутній, застосовувати цю комбінацію не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації необхідно, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові.

Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки, замінники солі, що містять калій, та інші препарати, які можуть підвищувати рівень калію.

Одночасне застосування препарату з вказаними речовинами вимагає обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота (>3 г/день) і неселективні НПЗЗ.

При супутньому застосуванні антагоністів ангіотензину II і НПЗЗ можливе послаблення гіпотензивної дії. Також супутнє застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗЗ підвищує ризик погіршення ниркових функцій та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендується контролювати стан функції нирок, а також забезпечувати належний рівень води в організмі пацієнта.

Транспортери.

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад, рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад, ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід вживати належних заходів на початку та в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

Особливості застосування.

Не рекомендується застосування амлодипіну з грейпфрутовим соком або з грейпфрутом, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту препарату.

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію і/або об'єму циркулюючої крові.

У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією спостерігалася надмірна гіпотензія. У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиною системою (зі зниженим вмістом натрію і/або об'ємом циркулюючої крові, які одержують високі дози діуретиків), які приймають блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендовано корекцію цього стану перед застосуванням Діфорсу або ретельне медичне спостереження на початку терапії.

При виникненні артеріальної гіпотензії при застосуванні Діфорсу пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Лікування продовжувати до стабілізації артеріального тиску.

Гіперкаліємія.

Слід з обережністю проводити одночасне лікування калієвими добавками, калійзберігаючими діуретиками, сольовими замінниками, що містять калій, або іншими препаратами, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин та ін.). Якщо застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові.

Відміна бета-блокаторів.

Амлодипін не є бета-блокатором і тому не захищає від небезпеки раптової відміни бета-блокаторів, тому дозу бета-блокатору необхідно знижувати поступово.

Стеноз ниркової артерії.

Немає даних про застосування Діфорсу пацієнтам з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії. Оскільки інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), можуть підвищувати рівень сечовини у крові і креатиніну сироватки крові у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії, як захід безпеки рекомендується моніторинг ниркової функції при лікуванні валсартаном.

Трансплантація нирки.

Немає досвіду безпечного застосування Діфорсу пацієнтам з недавно перенесеною трансплантацією нирки.

Порушення функції печінки.

Валсартан виводиться, головним чином, в незміненому стані з жовчю, тоді як амлодипін інтенсивно метаболізується в печінці. Особлива обережність необхідна при застосуванні Діфорсу пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості або обструктивними захворюваннями жовчного міхура.

Порушення функції нирок.

Щодо застосування Діфорсу пацієнтам з порушенням функції нирок див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози».

Ангіоневротичний набряк.

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

Первинний гіперальдостеронізм.

Пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не слід приймати антагоніст ангіотензину II валсартан, оскільки їх ренін-ангіотензинова система порушена у зв'язку з основним захворюванням.

Серцева недостатність.

У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких функції нирок можуть залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, застосування інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) і антагоністів рецепторів ангіотензину викликало розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гостру ниркову недостатність та/або смерть. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану, тому слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів із серцевою недостатністю та завжди оцінювати функцію нирок.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони підвищують ризик серцево-судинних подій, набряку легень та летальних випадків.

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда.

Погіршення перебігу стенокардії та гострого інфаркту міокарда може статися після початку застосування або збільшення дози амлодипіну, особливо у пацієнтів зі стенозом аорти тяжкого ступеня.

Стеноз аорти і мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і при лікуванні іншими вазодилататорами, особливо обережними повинні бути пацієнти, у яких констатовано стеноз аорти або стеноз мітрального клапана, або при обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії.

З обережністю слід застосовувати препарат при нестабільній стенокардії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Діфорс протипоказано застосовувати вагітним жінкам та жінкам, які планують завагітніти. Лікарям слід попередити жінок, які планують вагітність, про потенційний ризик для майбутньої дитини при прийомі препарату та призначити таким жінкам альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена в процесі терапії, прийом Діфорсу слід негайно припинити та при необхідності замінити іншим лікарським засобом зі встановленим профілем безпеки щодо застосування вагітним.

Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були переконливими; проте деяке зростання ризику виключати не можна. Відомо, що застосування АРА II протягом II і III триместрів вагітності

індукує у плода людини фетотоксичність (зниження ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо з II триместру вагітності застосовували АРА II, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та стану кісток черепа плода.

Немовлята, матері яких приймали АРА II, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає валсартан або амлодипін у грудне молоко, тому не рекомендується застосовувати препарат в період годування груддю; бажано застосовувати альтернативні препарати з вивченим профілем безпеки, особливо в разі годування груддю новонароджених або недоношених дітей. Якщо терапія препаратом необхідна для матері, годування груддю слід припинити.

Фертильність.

Клінічні дослідження впливу на фертильність не проводилися.

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

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з потенційно небезпечними механізмами не проводилися. Однак пацієнти, у яких виникає запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Пацієнти, у яких артеріальний тиск не регулюється монопрепаратами амлодипіну або валсартану, можуть бути переведені на комбіновану терапію препаратом Діфорс. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Діфорс приймають незалежно від прийому їжі, запиваючи водою.

Пацієнтів, які приймають валсартан і амлодипін окремо, можна перевести на Діфорс, що містить ті ж самі дози компонентів. Перед переходом на комбінацію фіксованих доз рекомендується індивідуальний підбір дози окремих компонентів (тобто амлодипіну і валсартану).

Добова доза – 1 таблетка Діфорсу 80 або 1 таблетка Діфорсу 160, або 1 таблетка Діфорсу XL (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану).

Дозування в окремих групах пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів із легкими і помірними порушеннями функції нирок ($\text{ШГФ} < 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) немає необхідності в коригуванні дози Діфорсу.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну у крові.

Порушення функції печінки.

З обережністю слід застосовувати Діфорс пацієнтам з порушеннями функції печінки або обструктивними захворюваннями жовчних шляхів.

Максимальна рекомендована доза для пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки без холестазу становить 80 мг валсартану.

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми, однак слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату.

Діти.

Препарат не рекомендовано призначати дітям через відсутність даних щодо безпечності та ефективності.

Передозування.

Дотепер немає досвіду вивчення передозування Діфорсу. Далі наведена інформація, яка стосується діючих речовин препарату.

Симптоми. Основним симптомом передозування валсартану, ймовірно, є виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призвести до наростаючої периферичної вазодилатації і, ймовірно, до рефлекторної тахікардії. При передозуванні амлодипіном повідомляли про значну і потенційно пролонговану системну гіпотензію, аж до шоку і летального наслідку.

Лікування. Якщо препарат прийнято нещодавно, слід викликати блювання або промити шлунок. Всмоктування амлодипіну значно знижується при застосуванні активованого вугілля відразу або впродовж двох годин після прийому амлодипіну.

Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням Діфорсу, вимагає активної підтримки стану серцево-судинної системи, включаючи частий контроль серцевої і дихальної функцій, підняття нижніх кінцівок, увагу до об'єму циркулюючої рідини і сечовипускання. Для відновлення судинного тонуусу і артеріального тиску можна застосовувати судинозвужувальний препарат при відсутності протипоказань для його застосування. При стійкому зниженні артеріального тиску, яке є наслідком блокади кальцієвих каналів, може бути доцільним внутрішньовенне введення кальцію глюконату.

Виведення валсартану та амлодипіну за допомогою гемодіалізу мало ймовірно.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою виникнення. Частоту виникнення побічних реакцій оцінювали за такими критеріями:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($> 1/100 - \leq 1/10$); нечасто ($> 1/1000 - \leq 1/100$); рідко ($> 1/10\ 000 - \leq 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Інфекції: часто – назофарингіт, грипоподібні симптоми.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість.

З боку органів зору: рідко – порушення зору.

Порушення психіки: рідко – збудження.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, сонливість, постуральне запаморочення, парестезія.

З боку органів слуху і лабіринту: часто – вертиго; рідко – шум у вухах.

З боку серця: нечасто – тахікардія, прискорене серцебиття; рідко – непритомність.

З боку судин: нечасто – ортостатична гіпотензія; рідко – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи: нечасто – кашель, біль у горлі і гортані.

З боку травного тракту: нечасто – абдомінальний біль, запор, діарея, нудота, сухість у роті.

З боку шкіри і підшкірних тканин: нечасто – висипання, еритема; рідко – підвищена пітливість, кропив'янка, екзантема, свербіж.

З боку кістково-м'язової системи: нечасто – припухлість суглобів, біль у спині, артралгія; рідко – м'язові судоми, відчуття тяжкості у м'язах.

З боку нирок і сечовидільної системи: рідко – прискорене сечовипускання, поліурія, підвищення рівня азоту сечовини в крові.

Порушення репродуктивної системи: рідко – порушення еректильної функції.

Загальні порушення: рідко – набряки, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, гарячі припливи, астенія, гіперемія.

Додаткова інформація щодо комбінації.

Периферичний набряк, відомий побічний ефект амлодипіну, у пацієнтів, які застосовували комбінацію амлодипін/валсартан, в цілому відзначався з меншою частотою, ніж на тлі застосування амлодипіну окремо.

Додаткова інформація щодо компонентів препарату.

Діфорс може спричинити побічні реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодипіну або валсартану), навіть якщо вони не були відзначені при застосуванні в даній комбінації.

Амлодипін.

Часто: блювання.

Нечасто: алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, задишка, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична нейропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк, набряк легенів, мультиформна еритема, безсоння, депресія, сплутаність свідомості, тремор, дисгевзія, гіпестезія, гіпертонус, зміна забарвлення шкіри, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, фоточутливість, ніктурія, збільшення або зменшення маси тіла.

Рідко: брадикардія. Іноді у пацієнтів, особливо з тяжкою обструктивною атеросклеротичною хворобою серця, підвищувалася частота, тривалість чи тяжкість стенокардії або гострого інфаркту міокарда на початку застосування блокаторів кальцієвих каналів або при підвищенні їх дози. Також зареєстровані випадки аритмії (у тому числі шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь). Неможливо визначити, чи зазначені побічні явища спричинені впливом амлодипіну, чи вони є проявом основної хвороби.

Дуже рідко: холестатична жовтяниця, підвищення рівнів АсАТ і АлАТ, пурпура. Відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому.

Валсартан

Частота невідома: вірусні інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит, риніт, нейтропенія, безсоння, підвищення рівня креатиніну крові, зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення рівня печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

Дата останнього перегляду. 20.08.2015 р.