

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL
таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг/80 мг, або 5 мг/160 мг, 10 мг/160 мг
(амлодипін, валсартан)

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Показання до застосування №1: Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном.

Артеріальна гіпертензія це синдром підвищення артеріального тиску (АТ). Артеріальний тиск вважається підвищеним, коли систолічний артеріальний тиск при повторних вимірах артеріального тиску перевищує 140 мм рт.ст. та/або діастолічний артеріальний тиск перевищує 90 мм рт.ст.

Захворюваність, Поширеність: В Україні за даними епідеміологічних досліджень, стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції становить 29,6% як у чоловіків, так і у жінок. У сільській популяції поширеність АГ вища – 36,3%, в тому числі серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1% (за офіційними даними Центра медичної статистики МОЗ України).

Хвороби, що супроводжують: Гіпертензія, що не лікується, збільшує ризик інших захворювань, таких як інсульт, серцевий напад, серцева недостатність і порушення функції нирок. Високий кров'яний тиск також пов'язаний зі скороченням тривалості життя.

Фактори ризику:

Вік, стать, спадковість, маса тіла, фактори харчування, паління, психосоціальні фактори, соціально-економічний статус, фізична активність. Окрім перерахованих вище факторів, на рівень АТ впливає вживання деяких груп вітамінів. Показано, що недостатнє надходження вітаміну D пов'язане з підвищенням ризику АГ (Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens 2011; 29:636.).

Основні методи лікування: Лікування необхідно починати якомога раніше і проводити його постійно, як правило, все життя. Поняття «курсове лікування» до антигіпертензивної терапії неприйнятне. Немедикаментозні методи (зміни стилю життя: схуднення, обмеження вживання солі, фізична активність, відмова від алкоголю, паління тощо). Важливе значення має постійне вимірювання артеріального тиску. Медикаментозне лікування (діуретики, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію тривалої дії та інші).

Смертність: За результатами 20-річного проспективного дослідження наявність АГ підвищує ризик загальної смертності: у чоловіків в 4,5 рази, у жінок – в 2,0 рази (Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Артеріальна гіпертензія. 2015).

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Препарат 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 проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.

Препарат ДІФОРС використовується для:

- Лікування есенціальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном.

Відомо, що під час клінічних досліджень поєднання амлодипіну та валсартану було більш ефективним при зниженні артеріального тиску, ніж плацебо, або валсартан чи амлодипін, що приймалися окремо. У дослідженнях, які порівнювали комбінацію у пацієнтів, які вже

приймали амлодипін або валсартан, артеріальний тиск у пацієнтів, які приймали лише валсартан, через 8 тижнів знизився на 6,6 мм рт. ст. у порівнянні з 9,6 та 11,4 мм рт. ст у пацієнтів, що додавали 5 або 10 мг амлодипіну, відповідно. Пацієнти, які приймали лише амлодипін, зниження тиску відбувалось на 10,0 мм рт. ст. у порівнянні з 11,8 мм рт.ст. у пацієнтів, що додавали 160 мг валсартану.

Безпека та ефективність комбінації амлодипіну та валсартану для лікування вищезгаданого захворювання була продемонстрована в кількох клінічних випробуваннях.

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Існують обмежені дані або немає даних для підтвердження використання цього препарату в дитячій популяції, у пацієнтів з недавньою трансплантацією нирок, при гіпертонічному кризі, в період вагітності, годування груддю та пологів.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ З БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіпотензія	При застосуванні препарату ДІФОРС може виникати гіпотензія, особливо при одночасному застосуванні з грейпфрутовим соком, лікарськими засобами, що потенціюють антигіпертензивну дію препарату ДІФОРС. Низький артеріальний тиск є відомим несприятливим ефектом цієї терапії. Симптоми низького тиску включають, наприклад, запаморочення, слабкість і непритомність. Зокрема, пацієнти з порушенням функції серця, діарея або блювота мають підвищений ризик цього небажаного ефекту.	Необхідно проводити регулярний контроль показників артеріального тиску та ретельний медичний нагляд, особливо на початку терапії. У випадку, якщо виникають такі симптоми, необхідно звернутися до лікаря, оскільки може потребуватися корекція дози препарату ДІФОРС або його відміна. Лікар повинен проінформувати про не рекомендоване одночасне застосування препарату ДІФОРС та грейпфрутового соку або лікарських засобів, що посилюють антигіпертензивну дію препарату ДІФОРС. При виникненні артеріальної гіпотензії при застосуванні препарату Діфорс пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Лікування продовжувати до стабілізації артеріального тиску. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Фетотоксичність у 2 та 3 семестрі вагітності	Відомо, що застосування діючих речовин, що входять до складу препарату ДІФОРС, протягом II і III триместрів вагітності може	ДІФОРС протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Лікарям слід попередити жінок,

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	викликати у плода людини фетотоксичність та неонатальну токсичність (порушення з боку органів та систем плода). Невідомо, чи проникає валсартан або амлодипін у грудне молоко, тому не рекомендується застосовувати препарат у період годування груддю. Якщо терапія препаратом необхідна для матері, годування груддю слід припинити. Клінічних досліджень впливу на здатність до запліднення не проводили.	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 у процесі терапії, прийом препарату Діфорс слід негайно припинити та при необхідності замінити іншим лікарським засобом зі встановленим профілем безпеки щодо застосування вагітним. Якщо з II триместру вагітності застосовували препарат ДІФОРС, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та стану кісток черепа плода. Немовлята, матері яких приймали під час вагітності препарат ДІФОРС, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії.
Побічні реакції з боку серцево-судинної системи та летальний наслідок - у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю	При застосуванні препарату ДІФОРС у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю існує підвищений ризик виникнення порушень з боку серцево-судинної системи та літального наслідку.	Лікарю необхідно проводити постійний медичний нагляд за пацієнтами із застійною серцевою недостатністю щодо раннього виявлення порушень з боку серцево-судинної системи при застосуванні препарату ДІФОРС. У випадку, якщо виникають такі симптоми, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Ниркова недостатність (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії, раніше виявленою нирковою недостатністю, серцевою недостатністю, подвійною блокадою РААС, після перенесеного	При застосуванні препарату ДІФОРС необхідно враховувати особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами, що мають вплив на нирки та сечовидільну систему: У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких функції нирок можуть залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, застосування інгібіторів	ДІФОРС протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок та пацієнтам, які перебувають на діалізі. Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. При помірних порушеннях ниркових функцій рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
інфаркту міокарда)	ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та антагоністів рецепторів ангіотензину спричиняло розвиток олігурії (зменшення кількості сечі) та/або прогресуючої азотемії (надмірна концентрація в крові людини продуктів білкового обміну, що містять азот, одна з важливих ознак ниркової недостатності), а також (у рідкісних випадках) гостру ниркову недостатність та/або летальний наслідок.	Рекомендується контролювати стан функції нирок, а також забезпечувати належний рівень води в організмі пацієнта, особливо на початку лікування. У випадку, якщо виникають такі симптоми, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Набряк легень у пацієнтів з існуючою серцевою недостатністю	Відомо, що у довгостроковому клінічному дослідженні амлодипіну у пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно з такою при застосуванні плацебо, однак не було значної різниці у появі або погіршенні серцевої недостатності.	Необхідний ретельний медичний нагляд за пацієнтами із серцевою недостатністю. У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Гіперкаліємія	Існують дані, що сумісне застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністів рецепторів ангіотензину або аліскірену підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).	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 інші). Якщо застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується контроль рівня калію у плазмі крові. Якщо вам стало відомо, що у вас підвищений рівень калію в крові зверніться до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та речовинами (наприклад, з аліскіреном, інгібіторами СYP3A4, літієм, дантроленом, симвастатином, НПЗЗ, гіпотензивними лікарськими засобами, грейпфрутовим соком)	Інформація щодо застережень при сумісному застосуванні препарату ДІФОРС та інших лікарських засобів зазначена в інструкції для медичного застосування у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».	Необхідно повідомити лікаря, якщо ви приймаєте або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк	При застосуванні препарату ДІФОРС можуть розвиватися реакції гіперчутливості, включаючи 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 ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).	У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Застосування препарату ДІФОРС слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке, повторне застосування не рекомендоване. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Ризик тератогенності протягом першого триместру	Жінки репродуктивного віку або вагітні жінки, що лікуються цим препаратом мають підвищений ризик розвитку цих порушень. Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності (порушення процесу ембріогенезу, що призводять до виникнення аномалій розвитку.) після впливу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту протягом I триместру вагітності не були переконливими; проте деяке зростання ризику виключати не можна. Діфорс протипоказано застосовувати вагітним або 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 у процесі терапії, прийом

	препарату Діфорс слід негайно припинити та при необхідності замінити іншим лікарським засобом зі встановленим профілем безпеки щодо застосування вагітним.
Репродуктивна токсичність	Жінки репродуктивного віку або вагітні жінки, що лікуються цим препаратом мають підвищений ризик розвитку цих порушень. Відомо, що застосування діючих речовин, що входять до складу препарату ДІФОРС, протягом II і III триместрів вагітності може викликати у плода людини фетотоксичність та неонатальну токсичність (порушення з боку органів та систем плода). Якщо з II триместру вагітності застосовували препарат ДІФОРС, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та стану кісток черепа плода. Немовлята, матері яких приймали під час вагітності препарат ДІФОРС, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у пацієнтів з недавньою трансплантацією нирок	Немає досвіду безпечного застосування препарату Діфорс пацієнтам з нещодавно перенесеною трансплантацією нирки.
Безпека застосування в педіатричній популяції	Безпека та ефективність застосування препарату Діфорс дітям (віком до 18 років) не досліджена. Дані відсутні. Тому до отримання більш повної інформації препарат Діфорс не рекомендується застосовувати для лікування дітей.
Застосування при гіпертонічному кризі	Безпека та ефективність амлодипіну при лікуванні гіпертензивного кризу не встановлені.
Застосування в період вагітності, годування груддю та пологів	Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності (порушення процесу ембріогенезу, що призводять до виникнення аномалій розвитку) після впливу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту протягом I триместру вагітності не були переконливими; проте деяке зростання ризику виключати не можна. Відомо, що застосування діючих речовин, що входять до складу препарату ДІФОРС, протягом II і III триместрів вагітності може викликати у плода людини фетотоксичність та неонатальну токсичність (порушення з боку органів та систем плода). Якщо з II триместру вагітності застосовували препарат ДІФОРС, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та стану кісток черепа плода. Немовлята, матері яких приймали препарат ДІФОРС, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії. <u>Період годування груддю.</u> Невідомо, чи проникає валсартан або амлодипін у грудне молоко, тому не рекомендується застосовувати препарат у період годування груддю; бажано застосовувати альтернативні препарати з вивченим профілем безпеки, особливо у разі годування груддю новонароджених або недоношених дітей. Якщо терапія препаратом необхідна для матері, годування груддю слід припинити. <u>Фертильність.</u>

	Клінічних досліджень впливу на здатність до запліднення не проводили. <i>Валсартан.</i> Відомо, що валсартан не спричиняв небажаних реакцій з боку репродуктивної системи у самців та самок щурів при пероральному застосуванні у дозах до 200 мг/кг на добу. Дана доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахуванні на мг/м² (у розрахунках використовувалася доза 320 мг на добу для перорального прийому пацієнтом масою 60 кг). <i>Амлодипін.</i> У деяких пацієнтів, які проходили лікування блокаторами кальцієвих каналів, повідомлялося про випадки оборотних біохімічних змін у голівках сперматозоїдів. Клінічних даних з приводу впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. Відомо, що в одному з досліджень на щурах були виявлені небажані реакції з боку фертильності самців.
--	--

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ДОДАТКОВИХ ЗАХОДІВ МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Всі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування які забезпечує лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів сфери охорони здоров'я інформацією про те, як використовувати лікарський засіб, а також про ризики та рекомендації щодо мінімізації цих ризиків. Заходи, описані в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Щодо цього лікарського засобу не застосовуються жодні додаткові заходи з мінімізації ризиків.

VI.2.6 ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Оскільки це перша редакція ПУР, резюме змін, внесених до плану управління ризиками, не представлено.