ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Вамлосет, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид.

Ко-Вамлосет, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата/амлодипина бесилата), 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата/амлодипина бесилата), 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата/амлодипина бесилата), 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлоротиазида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ко-Вамлосет, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с гравировкой К1 на одной стороне.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая поверхность с пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой К2 на одной стороне.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая поверхность с пленочной оболочкой розового цвета.

Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета с гравировкой К4 на одной стороне.

Вид на изломе: белая или почти белая шероховатая поверхность с пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ко-Вамлосет показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения артериальной гипертензии II и III степени.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг (в виде препарата Ко-Вамлосет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг) или 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 10 мг + 160 мг + 25 мг (в виде препарата Ко-Вамлосет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 160 мг + 25 мг), один раз в сутки.

Для удобства пациенты, получающие монотерапию амлодипином, валсартаном и гидрохлоротиазидом в отдельных таблетках, могут быть переведены на терапию препаратом Ко-Вамлосет, содержащим те же дозы действующих веществ. При недостаточном контроле артериального давления (АД) на фоне двойной комбинированной терапии (валсартан + гидрохлоротиазид, амлодипин + валсартан и амлодипин + гидрохлоротиазид) пациенты могут быть переведены на тройное комбинированное лечение препаратом Ко-Вамлосет в соответствующих дозах.

В случае если у пациента отмечаются дозозависимые нежелательные реакции при применении двойной комбинированной терапии любыми компонентами препарата Ко-Вамлосет, для достижения сопоставимого снижения АД возможно применение препарата Ко-Вамлосет, содержащего более низкую дозу действующего вещества, вызвавшего развитие данной нежелательной реакции.

Увеличивать дозу можно через 2 недели после начала терапии. Максимальный антигипертензивный эффект препарата Ко-Вамлосет отмечается через 2 недели после увеличения дозы.

Особые группы пациентов

Лица старше 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.). У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы до содержащей наименьшую дозу амлодипина, то есть 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 5 мг + 160 мг + 12,5 мг (в виде препарата Ко-Вамлосет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг) или 5 мг + 160 мг + 25 мг (в виде препарата Ко-Вамлосет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 25 мг).

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м^2 до $\leq$ 90 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) коррекции начальной дозы не требуется. Препарат не

следует применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида.

Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками у пациентов данной категории возможно (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Вследствие наличия в составе амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида препарат Ко-Вамлосет противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и его следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т. е. одна таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 5 мг + 160 мг + 12,5 мг (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ко-Вамлосет у детей и подростков от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида и дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Наследственный ангионевротический отек либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II).
- Беременность, планирование беременности, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), анурия, пациенты на гемодиализе.
- Рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), коллапс, кардиогенный шок.
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при следующих состояниях: односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) и водно-электролитными нарушениями: нефропатии, сопровождающиеся потерей солей, преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек; митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации NYHA; состояние после недавно перенесенного острого инфаркта, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия; нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести (по шкале Чайлд-Пью), обструктивные заболевания желчевыводящих путей; сахарный диабет; системная красная волчанка; гиперурикемия; повышенные концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови; гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипомагниемия, гипохлоремия; немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе; состояние после трансплантации почки; пожилой возраст; одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками и другими препаратами, заменителями соли, а также с лекарственными средствами, которые могут увеличивать содержание калия в плазме крови; одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; первичный гиперальдостеронизм; одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, препаратов лития; аллергическая реакция на пенициллин и сульфониламиды в анамнезе.

Дефицит натрия и (или) уменьшение ОЦК

В контролируемых исследованиях при применении препарата в максимальной суточной дозе (10 мг + 320 мг + 25 мг) у пациентов с артериальной гипертензией II и III степени тяжести в 1,7 % случаев наблюдалось выраженное снижение артериального давления, включая ортостатическую гипотензию (по сравнению с 1,8 %, 0,4 % и 0,2 % на фоне комбинированной терапии валсартан + гидрохлоротиазид в дозе 320 мг + 25 мг, амлодипин + валсартан в дозе 10 мг + 320 мг и амлодипин + гидрохлоротиазид в дозе 10 мг + 25 мг соответственно).

У пациентов с выраженным дефицитом ОЦК и (или) гипонатриемией, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии препаратом. Перед началом лечения препаратом Ко-Вамлосет следует провести коррекцию содержания натрия в организме и (или) ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить с приподнятыми ногами, при необходимости провести в/в инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Ко-Вамлосет может быть продолжено.

Нарушения функции почек

Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени (СКФ ≥ 30 – ≤ 90 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) коррекция начальной дозы не требуется. Одновременное применение с

алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), с анурией или находящихся на диализе, противопоказано.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Ко-Вамлосет может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Ко-Вамлосет следует применять с осторожностью.

Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой.

Нарушения функции печени

Валсартан выделяется в неизмененном виде через кишечник с желчью, тогда как амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени. В связи с наличием в составе препарата валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида, препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) или обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано.

Ангионевротический отек

Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе.

При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и (или) отеку лица, губ, глотки и (или) языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии.

Сердечная недостаточность, состояние после перенесенного инфаркта миокарда

В целом у пациентов с хронической сердечной недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять препараты блокаторы «медленных» кальциевых каналов, так как данные препараты могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и (или) прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и (или) летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью или инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены.

Острый инфаркт миокарда

В начале терапии амлодипином (или при увеличении его дозы) возможно усугубление стенокардии и развитие острого инфаркта миокарда, в особенности у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца.

Стеноз аортального и митрального клапанов

Как и в случае со всеми другими вазодилатирующими препаратами следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с митральным или тяжелым аортальным стенозом.

Первичный гиперальдостеронизм

Не рекомендуется назначение терапии препаратом Ко-Вамлосет у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС.

Изменение содержания электролитов в сыворотке крови

Амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид

Периодические определения содержания электролитов в сыворотке крови для выявления возможного электролитного дисбаланса должны проводиться через соответствующие интервалы. Периодическое определение сывороточных электролитов и, в частности, калия следует проводить через соответствующие интервалы времени для выявления возможного электролитного дисбаланса, особенно у пациентов с другими факторами риска, такими как нарушение функции почек, терапия другими лекарственными препаратами или предшествующий электролитный дисбаланс в анамнезе.

Валсартан

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

Гидрохлоротиазид

До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующие гипокалиемию и гипомагниемию. Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугублять существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на ЭКГ) применение препарата следует прекратить.

Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).

Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипонатриемии, гипохлоремического алколоза или усугублять имеющуюся гипонатриемию. Отмечались отдельные случаи развития неврологической симптоматики у пациентов с гипонатриемией (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Терапию препаратом Ко-Вамлосет следует начинать только после коррекции ранее диагностированной гипонатриемии. В случае развития гипонатриемии на фоне применения препарата Ко-Вамлосет, терапию следует прекратить до нормализации уровня натрия в сыворотке крови.

При применении препарата Ко-Вамлосет необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

Системная красная волчанка

При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении течения или активации течения системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. Как и другие диуретики, гидрохлоротиазид может вызывать или усугублять повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в связи с уменьшением ее клиренса и приводить к развитию гиперурекемии, а также возникновению симптомов подагры у предрасположенных пациентов.

Тиазидные диуретики вызывают уменьшение экскреции кальция, и, соответственно, умеренное повышение содержания кальция в крови при отсутствии диагностированных нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия (> 12 мг/дл), не купирующаяся отменой гидрохлоротиазида, может быть признаком скрытого механизма развития гиперкальциемии, не связанного с применением гидрохлоротиазида. Патологические изменения паращитовидных желез были отмечены у некоторых пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией, получавших длительную терапию тиазидными диуретиками. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.

Реакция фоточувствительности

Сообщалось о случаях возникновения реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема препарата Ко-Вамлосет следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот/острая миопия/острая закрытоугольная глаукома

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе.

Применение у пациентов старше 65 лет

Терапию у пациентов старше 65 лет следует проводить с осторожностью, включая более частый мониторинг артериального давления, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены.

НМРК

В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития НМРК (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи) с увеличением кумулятивной дозы воздействия гидрохлоротиазида. Риск развития НМРК

увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития НМРК и рекомендовать регулярно осматривать кожные покровы на предмет появления новых образований, а также своевременно сообщать о появлении подозрительных кожных образований. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациенту следует рекомендовать превентивные меры, например ограничение воздействия солнечного света и адекватную защиту от солнца. Подозрительные кожные образования следует незамедлительно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптата. Следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с НМРК в анамнезе (см. раздел 4.8.).

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и НМРК. В одно из исследований были включены 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8 629 случаев плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1 430 833 и 172 462 контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (≥ 50 000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95 % ДИ: 1,23–1,35) и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) – для плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базальноклеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы, сопоставленных с 63 067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект со скорректированным ОР 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6), который возрастает до 3,9 (95 % ДИ: 3,0–4,9) для высоких доз (~25 000 мг), и 7,7 (95 % ДИ: 5,7–10,5) для наивысшей совокупной дозы (~100 000 мг). К примеру, совокупная доза 100 000 мг соответствует > 10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг.

Ангионевротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих АРА II, включая валсартан (см. раздел 4.8.). У этих пациентов наблюдались боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены АРА II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить применение валсартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Прочее

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим АРА II.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрий».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и (или) гидрохлоротиазида

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ, АРА II или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Ко-Вамлосет, поскольку почечный клиренс препаратов лития замедляется под воздействием тиазидных диуретиков. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать содержания лития в сыворотке крови в случае одновременного применения указанных препаратов.

Амлодипин

Симвастатин

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении амлодипина в дозе 5 мг/сут с дилтиаземом в дозе 180 мг/сут, у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией отмечалось увеличение системной экспозиции амлодипина в 1,6 раз. При применении амлодипина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно более выраженное увеличение системной экспозиции амлодипина. Необходимо с осторожностью применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4.

Грейпфрутовый сок

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

Индукторы изофермента CYP3A4

Нет данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин. Следует контролировать адекватность клинического ответа у пациентов, получающих одновременную терапию амлодипином и индуктором изофермента CYP3A4. Поскольку применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный), может приводить к выраженному уменьшению его концентрации в плазме крови, следует соблюдать осторожность при применении амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 (противосудорожные средства, например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон; рифампицин; растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный).

Дантролен (при внутривенном введении)

Фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом наблюдались у животных на фоне гиперкалиемии, возникшей после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. Ввиду риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, находящихся в группе риска по развитию злокачественной гипертермии.

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

Этанол

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

Валсартан

Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена

Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек по сравнению с монотерапией.

Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами, в том числе препаратом Ко-Вамлосет, является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Ко-Вамлосет, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендовано у других пациентов.

Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

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

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

Применение АРА II одновременно с НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ослаблению гипотензивного действия препарата. У пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек, одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек. У

пациентов, принимающих НПВП, рекомендовано контролировать функцию почек при инициировании одновременной терапии валсартаном или при коррекции его дозы.

Белки-переносчики

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

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

Гидрохлоротиазид

Другие гипотензивные препараты

Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе, гуанетидина, метилдопы, β-адреноблокаторов, вазодилатирующих средств, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II, прямых ингибиторов ренина).

β-адреноблокаторы

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии.

Кураreподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие кураreподобных миорелаксантов (например, тубокурарина хлорида).

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

Риск развития гипокалиемии увеличивается при одновременном применении других диуретиков, глюкокортикостероидов, адренокортикотропного гормона, амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина, производных ацетилсалициловой кислоты (в дозе более 3 г), слабительных препаратов, а также антиаритмических препаратов. При одновременном применении данных препаратов с тиазидными диуретиками необходим тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови
Гипонатриемический эффект, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т. д. Следует соблюдать осторожность при длительном одновременном применении препарата Ко-Вамлосет с вышеуказанными препаратами.

Гипогликемические средства

При применении гидрохлоротиазида отмечается изменение толерантности к глюкозе, в связи с чем у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Поскольку при применении гидрохлоротиазида с метформином возможно развитие лактоацидоза (вследствие нарушения функции почек на фоне терапии гидрохлоротиазидом), следует соблюдать осторожность при применении препарата Ко-Вамлосет у пациентов, получающих лечение метформином.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений ритма сердца у пациентов, получающих сердечные гликозиды.

НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента препарата при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Амантадин

При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе с гидрохлоротиазидом), возможно, увеличения побочных эффектов амантадина.

Противоопухолевые препараты

Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазид) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие.

Антихолинергические средства Н- и М-холиноблокаторы

Н- и М-холиноблокаторы (в т. ч. атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность гидрохлоротиазида, что по-видимому связано с замедлением перистальтики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта (цизаприд) могут уменьшать биодоступность гидрохлоротиазида.

Анионообменные смолы

Всасывание тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, уменьшается в присутствии колестирамина и колестипола. Однако, следующая коррекция времени приема данных препаратов может уменьшить риск указанного взаимодействия: гидрохлоротиазид следует принимать как минимум за 4 часа до или через 4–6 часов после приема анионообменных смол.

Витамин D

Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или солями кальция может способствовать увеличению содержания кальция в сыворотке крови.

Циклоспорин

При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появление симптомов, напоминающих подагру.

Соли кальция

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Диазоксид

Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Метилдопа

В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Этанол, барбитураты и наркотические средства

Одновременное применение с гидрохлоротиазидом может способствовать развитию ортостатической гипотензии.

Прессорные амины

Гидрохлоротиазид может уменьшать ответ на введение прессорных аминов (норадреналин). Клиническая значимость данного эффекта сомнительна и не может препятствовать одновременному применению препаратов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики совместно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотическими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона.

При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазид) возможно увеличение риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Ко-Вамлосет при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременность

Резюме рисков

Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, применение препарата Ко-Вамлосет противопоказано при беременности. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода.

Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. При непреднамеренном приеме валсартана беременными описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

Данных о применении амлодипина у беременных недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод. В доклинических исследованиях при применении амлодипина у животных в дозах, в 8 раз превышающих максимальную рекомендованную дозу 10 мг,

продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Внутриутробное воздействие тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, на плод ассоциируется с развитием желтухи или тромбоцитопении у плода или новорожденного, а также может ассоциироваться с другими нежелательными реакциями, отмеченными у взрослых. В случае если беременность диагностирована в период лечения препаратом Ко-Вамлосет, препарат следует отменить как можно раньше.

Клинические аспекты

Материнский и (или) эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием
Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развитие послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.

Риск со стороны плода/новорожденного
Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибели плода.

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

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

Лактация

Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. Отмечено выделение амлодипина с грудным молоком. Подсчитано, что младенец получает в пределах 3–7 %, максимально 15 % от материнской дозы. Влияние амлодипина на младенцев не изучено. В доклинических исследованиях отмечено выделение валсартана с молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид также выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данных о влиянии амлодипина, валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у человека нет. В доклинических исследованиях не отмечено влияния амлодипина или валсартана на фертильность у крыс.

Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Ко-Вамлосет не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и осуществлять работу с механизмами. В связи с возможным развитием нежелательных реакций, в том числе головокружения или зрительных нарушений, возможно отрицательное влияние на способность к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, механизмами). Пациентам, принимающим препарат Ко-Вамлосет, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид в максимальной дозе 10 мг + 320 мг + 25 мг была изучена в исследовании с участием 2 271 пациента, 582 из которых получали валсартан в комбинации с амлодипином и гидрохлоротиазидом.

При применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид не было выявлено новых нежелательных реакций по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

Не выявлено новых рисков, относительно ранее установленных при длительной терапии препаратом. Отмечена хорошая переносимость вне зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности.

При применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид изменения лабораторных показателей были минимальными, соответствовали механизму действия каждого компонента и не отличались от таковых на фоне монотерапии отдельными компонентами. Валсартан, входящий в состав двойной и тройной комбинированной терапии с гидрохлоротиазидом, уменьшает его гипокалиемический эффект.

Нежелательные реакции, зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже в соответствии с системно-органными классами указаны нежелательные реакции по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Частоту встречаемости определяли следующим образом:
очень часто (≥ 1/10);
часто (≥ 1/100, но < 1/10);
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100);
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000);
очень редко (< 1/10 000);
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

СОК		**Частота развития**

	Нежелательные реакции	Амлодипин + валсартан + гидро-хлоро-тиазид	Амлодипин	Валсартан	Гидрохло-ротиазид
Добро-качественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	НМРК (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел 4.4.)	-	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз	-	-	-	Очень редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	-	Частота неизвестна	-
	Недостаточность костного мозга и гемолитическая анемия	-	-	-	Очень редко
	Лейкопения	-	Очень редко	-	Очень редко
	Нейтропения	-	-	Частота неизвестна	-
	Тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой	-	Очень редко	Частота неизвестна	Редко
	Апластическая анемия	-	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	-	Очень редко	-	-
	Реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь	-	-	Частота неизвестна	-
	Реакции гиперчувствительности - респираторный дистресс-синдром, включая некардиогенный отек легких и пневмонит	-	-	-	Очень редко
Нарушения метаболизма и питания	Гиперкальциемия	Нечасто	-	-	Редко
	Гипергликемия	-	Очень редко	-	Редко
	Гиперлипидемия	Нечасто	-	-	Очень часто
	Гиперурикемия	Нечасто	-	-	Часто
	Гипохлоремический алкалоз	-	-	-	Очень редко
	Гипокалиемия	Часто	-	-	Очень часто (особенно на фоне высоких доз гидрохлоротиазида)
	Гиперкалиемия	-	-	Частота неизвестно	-
	Гипомагниемия	-	-	-	Часто
	Гипонатриемия	Нечасто	-	-	Часто
	Ухудшение аппетита	-	-	-	Часто
	Глюкозурия и ухудшение	-	-	-	Редко

	течения сахарного диабета				
Психические нарушения	Депрессия	-	-	-	Редко
	Тревога	-	Нечасто	-	-
	Бессонница	Нечасто	Нечасто	-	-
	Лабильность настроения	-	Нечасто	-	-
	Расстройство сна	Нечасто	-	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	Часто	-	Редко
	Дисгевзия	Нечасто	Нечасто	-	-
	Головная боль	Часто	Часто	-	Редко
	Мышечный гипертонус	-	Очень редко	-	-
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	-	Редко
	Периферическая нейропатия	Нечасто	Очень редко	-	-
	Сонливость	Нечасто	Часто	-	-
	Обморок	Нечасто	Нечасто	-	-
	Тремор	-	Нечасто	-	-
	Гипестезия	-	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Острая закрытоугольная глаукома	-	-	-	Частота неизвестна
	Нарушение зрения	Нечасто	Нечасто	-	Редко (особенно в первые несколько недель лечения)
	Хориоидальный выпот	-	-	-	Частота неизвестна
	Диплопия	-	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	-	Нечасто	-	-
	Вертиго	Нечасто	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Часто	-	-
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	-	Очень редко	-	Редко
	Инфаркт миокарда	-	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к лицу	-	Часто	-	-
	Артериальная гипотензия	Часто	Нечасто	-	-
	Ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств)	Нечасто	-	-	Часто
	Васкулит	-	Очень редко	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто	-
	Одышка	Нечасто	Нечасто	-	-

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Ринит	-	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, боль в верхней части живота	Нечасто	Часто	Нечасто	-
	Ангионевротический отек кишечника	-	-	Очень редко	-
	Дискомфорт в животе	Нечасто	-	-	Редко
	Запор	-	Нечасто	-	Редко
	Диарея	Нечасто	Нечасто	-	Редко
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Нечасто	-	-
	Диспепсия	Часто	Нечасто	-	-
	Гастрит	-	Очень редко	-	-
	Гиперплазия десен	-	Очень редко	-	-
	Тошнота	Нечасто	Часто	-	Часто (умеренно выраженная)
	Панкреатит	-	Очень редко	-	Очень редко
	Рвота	Нечасто	Нечасто	-	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	-	Частота неизвестна	-
	Гепатит	-	Очень редко	-	-
	Желтуха	-	Очень редко	-	-
	Внутрипеченочный холестаз или желтуха	-	-	-	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	-	Нечасто	-	-
	Ангионевротический отек	-	Редко	Частота неизвестна	-
	Буллезный дерматит	-	-	Частота неизвестна	-
	Волчаночноподобные реакции	-	-	-	Очень редко
	Обострение кожных проявлений системной красной волчанки	-	-	-	Очень редко
	Многоформная эритема	-	Редко	-	Частота неизвестна
	Повышенное потоотделение	Нечасто	Нечасто	-	-
	Фоточувствительность	-	Нечасто	-	-
	Реакция фотосенсибилизации	-	-	-	Редко
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна	-
	Пурпура	-	Нечасто	-	-
	Кожная сыпь	-	Нечасто	Частота неизвестна	-
	Изменение цвета кожи	-	Нечасто	-	-
	Крапивница и другие виды кожной сыпи	-	Редко	-	Часто

	Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз	-	-	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Редко	-	-
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артралгия	-	Нечасто	-	-
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	-	-
	Мышечные спазмы	Нечасто	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Миалгия	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Нечасто	-	Частота неизвестна	-
	Нарушение мочеиспускания	-	Нечасто	-	-
	Никтурия	-	Нечасто	-	-
	Поллакиурия	Часто	Нечасто	-	-
	Острая почечная недостаточность	Нечасто	-	-	Частота неизвестна
	Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность	-	-	Частота неизвестна	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	-	Часто
	Гинекомастия	-	Нечасто	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Нечасто	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Дискомфорт	Нечасто	Нечасто	-	-
	Повышенная утомляемость	Часто	Часто	Нечасто	-
	Ухудшение самочувствия	-	Нечасто	-	-
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто	-	-
	Периферические отеки	Часто	Часто	-	-
	Боль неуточненной локализации	-	Нечасто	-	-
	Гипертермия	-	-	-	Частота неизвестна
Лабораторные и инструменталь-ные данные	Увеличение или снижение массы тела	Нечасто	Нечасто	-	-
	Увеличение активности «печеночных» трансаминаз	-	Очень редко	-	-

В клинических исследованиях при применении валсартана у пациентов с артериальной гипертензией были отмечены следующие нежелательные реакции (независимо от их причинной связи с изучаемым препаратом): бессонница, снижение либидо, фарингит, ринит, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Телефон: +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»
Телефон: + 7 7172 235 135
Адрес электронной почты: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05
Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https:// pharm.am

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
Телефон: +996 (312) 21 92 86
Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о случаях передозировки препаратом в настоящее время отсутствуют. При передозировке валсартаном основным симптомом, предположительно, является выраженная артериальная гипотензия, сопровождающаяся головокружением.

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии при передозировке амлодипином необходимы активные меры по поддержанию функции сердечно-

сосудистой системы, включая частый контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положение с приподнятым ножным концом и тщательный контроль ОЦК и диуреза.

Передозировка гидрохлоротиазидом связана с истощением электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия) и гиповолемией, вызванной чрезмерным диурезом. Наиболее распространенными признаками и симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечным спазмам и (или) усилить аритмию, связанную с одновременным использованием сердечных гликозидов или определенных антиаритмических лекарственных средств.

Лечение

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

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

Степень выведения гидрохлоротиазида при гемодиализе не установлена.

Выведение валсартана и амлодипина при гемодиализе маловероятно, тогда как для выведения гидрохлоротиазида гемодиализ может быть эффективным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Код АТХ: C09DX01.

Механизм действия и фармакодинамические свойства

Препарат Ко-Вамлосет является комбинацией трех гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля АД: амлодипина (производное дигидропиридина) – БМКК, валсартана – АРА II и гидрохлоротиазида – тиазидного диуретика. Комбинация этих компонентов приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом в отдельности.

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Ко-Вамлосет, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, вызывающим уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается с дигидро- и недигидропиридиновыми активными центрами рецептора. Сокращение кардиомиоцитов и миоцитов стенок сосудов происходит благодаря проникновению в них ионов кальция через кальциевые каналы.

У пациентов с артериальной гипертензией применение амлодипина в терапевтических дозах вызывает расширение сосудов, приводящее к снижению АД (в положении пациента «лежа» и «стоя»). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и активности катехоламинов при длительном применении.

Концентрации препарата в плазме крови коррелируют с терапевтическим ответом как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста. При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению СКФ и эффективного почечного кровотока плазмы без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

Так же, как и при применении других БМКК, на фоне приема амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка наблюдалось изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: небольшое увеличение сердечного индекса без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в левом желудочке, на конечно-диастолическое давление и объем левого желудочка. Гемодинамические исследования у интактных животных и здоровых добровольцев показали, что снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла и не влияет на атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. При применении амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями электрокардиографических параметров.

Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов со стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

Валсартан

Валсартан – активный и специфический АРА II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. Так как при применении АРА II не происходит ингибирования АПФ и накопления брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля маловероятно.

В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p < 0,05$) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6 % пациентов, получавших валсартан, и у 7,9 % – получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании, включавшем пациентов, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5 % случаев, при лечении тиазидным диуретиком – в 19 % случаев. В то же время в группе пациентов, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5 % случаев.

Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

При лечении валсартаном пациентов с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением ЧСС.

Антигипертензивный эффект проявляется в течение 2 часов у большинства пациентов после однократного приема валсартана внутрь. Максимальное снижение АД развивается через 4–6 часов. После приема валсартана длительность антигипертензивного эффекта сохраняется более 24 часов. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы внутрь обычно достигается в пределах 2–4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями. Применение валсартана у пациентов с ХСН (II–IV функционального класса по классификации NYHA) приводит к значительному снижению числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (что особенно выражено у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы). При приеме валсартана у пациентов с левожелудочковой недостаточностью (со стабильными показателями гемодинамики) или с нарушением функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности.

Гидрохлоротиазид

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия и хлора. Подавление ко-транспортной системы ионов натрия и хлора, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов хлора в данной системе. В результате этого выведение ионов натрия и хлора увеличивается примерно в равной степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение ОЦК, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Амлодипин

Абсорбция

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

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином в условиях *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5 % циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Амлодипин интенсивно (приблизительно 90 %) метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов.

Элиминация

Выведение из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения (T½) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются после продолжительного применения в течение 7–8 дней. 10 % выводится в неизмененном виде, 60 % – в виде метаболитов.

Валсартан

Абсорбция

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

При приеме с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под кривой «концентрация-время» [AUC]) на 40 % и C_{max} в плазме крови – почти на 50 %, хотя приблизительно через 8 часов после приема валсартана внутрь концентрации валсартана в плазме крови у людей, принимавших его с пищей, и в группе, получавшей валсартан натощак, выравниваются. Снижение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно назначать вне зависимости от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения (Vd) валсартана в период равновесного состояния после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94–97 %), преимущественно с альбуминами.

Биотрансформация

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20 % принятой дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Элиминация

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T½_{\alpha} < 1$ часа и $T½_{\beta}$ около 9 часов). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83 % дозы) и почками (около 13 % дозы). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/час и его почечный клиренс составляет 0,62 л/час (около 30 % от общего клиренса). T½ составляет 6 часов.

Гидрохлоротиазид

Абсорбция

Всасывание гидрохлоротиазида после приема внутрь быстрое (время достижения C_{max} в плазме крови около 2 часов). В среднем повышение AUC носит линейный характер и пропорционально принятой внутрь дозе в терапевтическом диапазоне. При одновременном приеме пищи сообщалось как о повышении, так и о снижении системной биодоступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом препарата натощак. Величина этого влияния небольшая и клинически незначима. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида после приема внутрь составляет 70 %.

Распределение

Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция с T½ – 6–15 часов. При многократном применении кинетика гидрохлоротиазида не изменяется, и при применении 1 раз в день кумуляция минимальна. Видимый объем распределения – 4–8 л/кг. 40–70 % циркулирующего в

плазме крови гидрохлоротиазида связывается с белками плазмы крови, главным образом, с альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрациях, примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид выводится в неизмененном виде.

Элиминация

T½ конечной фазы составляет 6–15 часов. При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не изменяется, при назначении препарата однократно в сутки накопление препарата минимально. Более 95 % абсорбированной дозы гидрохлоротиазида выводится в неизмененном виде почками.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида характеризуются линейностью.

Амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид

После приема внутрь препарата Ко-Вамлосет C_{max} амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида в плазме крови достигаются через 6–8, 3 и 2 часа соответственно. Скорость и степень абсорбции трех действующих веществ из фиксированной комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и T½.

У пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выраженным, чем у пациентов молодого возраста, однако это не было клинически значимым.

Имеются ограниченные данные о снижении системного клиренса гидрохлоротиазида у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с артериальной гипертензией) по сравнению с молодыми пациентами.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются.

Не выявлено корреляции между функцией почек (определяемой по величине СКФ) и системной экспозицией валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

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

При наличии почечной недостаточности средние значения C_{max} в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени тяжести T½ удлиняется практически вдвое. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у пациентов с

нарушением функции почек снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин).

Препарат Ко-Вамлосет противопоказан к применению у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м^2), анурией.

Печеночная недостаточность

Пациенты с нарушением функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40–60 %. В среднем у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести биодоступность (AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела).

Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида, коррекции его дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с заболеваниями печени.

Дети

Фармакокинетические особенности применения препарата Ко-Вамлосет у детей до 18 лет не установлены.

5.3. Данные доклинической безопасности

Амлодипин

Не отмечено явлений тератогенности или эмбриофетальной токсичности при применении амлодипина малеата внутрь при беременности у крыс и кроликов в дозах 10 мг амлодипина малеата/кг в сутки во время основных периодов органогенеза. Размер потомства, однако, значительно уменьшался (приблизительно на 50 %), а частота внутриутробной гибели потомства увеличивалась (приблизительно в 5 раз). При применении в указанных дозах амлодипин также увеличивал продолжительность гестации и родов у крыс.

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг), и кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей в суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).

Валсартан и амлодипин

В изучении эмбриофетального развития у крыс с применением амлодипина и валсартана внутрь в суточных дозах 5 + 80 мг/кг, 10 + 160 мг/кг и 20 + 320 мг/кг при высоких дозах отмечены эффекты как со стороны матери, так и плода (задержка развития и отклонения в развитии были отмечены на фоне значимой материнской токсичности). Доза, не сопровождающаяся побочным влиянием на эмбриофетальное развитие, составляет 10 +

160 мг амлодипина и валсартана в сутки соответственно. Данные дозы в 4,3 и 2,7 раз превышают системную экспозицию у человека при применении в максимальной рекомендованной суточной дозе (10 + 320 мг для пациента с массой тела 60 кг).

Гидрохлоротиазид

Не отмечено тератогенности и влияния гидрохлоротиазида на фертильность и оплодотворение. В исследовании у 3 видов животных, которые получали гидрохлоротиазид внутрь в дозах, как минимум в 10 раз превышавших максимальную рекомендованную дозу для человека (~1 мг/кг), не обнаружено тератогенного потенциала. У крыс не отмечено дозозависимой фетотоксичности при применении внутрь в дозах 0, 100, 300 и 1000 мг/кг. Отставание набора массы тела у молочных крысят было обусловлено высокими дозами и диуретическим эффектом гидрохлоротиазида и соответствующим влиянием на продукцию молока.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ко-Вамлосет, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 200)
Кроскармеллоза натрия
Повидон К-25
Натрия лаурилсульфат
Маннитол
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный
Оболочка пленочная
Пленкообразующая смесь:
- поливиниловый спирт
- макрогол-3350
- титана диоксид (Е171)
- тальк

Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 200)
Кроскармеллоза натрия
Повидон К-25
Натрия лаурилсульфат
Маннитол
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный
Оболочка пленочная
Пленкообразующая смесь:
- поливиниловый спирт
- макрогол-3350
- титана диоксид (Е171)
- тальк
Краситель железа оксид красный (Е172)

Ко-Вамлосет, 10 мг + 160 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 200)
Кроскармеллоза натрия

Повидон К-25
Натрия лаурилсульфат
Маннитол
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный
Оболочка пленочная
Пленкообразующая смесь:
- поливиниловый спирт
- макрогол-3350
- титана диоксид (Е171)
- тальк
Краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

3 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеру упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения
АО «КРКА, д.д., Ново место»
Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место
Телефон: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь
Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Телефон: 8 740 740 92 30
Факс: 8 740 740 92 30
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: +7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения
Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103
Телефон: +374 11 56 00 11
Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика
Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Телефон: +996 (312) 66 22 50
Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000706)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Ко-Вамлосет доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).