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 содержит 6,94 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата), эквивалентно 5 мг амлодипина, 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка содержит 13,88 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата), эквивалентно 10 мг амлодипина, 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка содержит 13,88 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата), эквивалентно 10 мг амлодипина, 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

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 K1 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 K2 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 показан к применению у взрослых.

Артериальная гипертензия 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. Доза препарата Ко-Вамлосет подбирается после ранее проведенного титрования доз монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества, входящие в состав препарата Ко-Вамлосет. Если потребуются изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата Ко-Вамлосет (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

У пациентов с дефицитом натрия и (или) гиповолемией (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков) возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии препаратом Ко-Вамлосет. Данную комбинацию следует применять только после коррекции гипонатриемии и (или) гиповолемии.

В случае если у пациента отмечаются дозозависимые побочные эффекты 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 данный побочный эффект.

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

Пациенты старше 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется. 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 нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) от ≥ 30 мл/мин/1,73 м² до ≤ 90 мл/мин/1,73 м² 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 м² 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 м² площади поверхности тела) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками у пациентов данной категории возможно.

Пациенты с нарушением функции печени

Вследствие наличия в составе амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида препарат Ко-Вамлосет противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени без холестаза максимальная рекомендованная доза составляет 80 мг валсартана, и поэтому препарат Ко-Вамлосет (содержит 160 мг валсартана) не может быть применен у данной группы пациентов (см. разделы 4.3., 4.4., 5.2.). Рекомендации по дозированию амлодипина у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени не разработаны. У пациентов данной категории при необходимости следует назначать препарат с наименьшей дозой амлодипина.

Дети

Поскольку безопасность и эффективность препарата Ко-Вамлосет у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории.

Способ применения

Препарат Ко-Вамлосет следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно в утренние часы; таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды; независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к другим производным сульфонида и дигидропиридина.
- Наследственный ангионевротический отек либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II).
- Тяжелые нарушения функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² 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 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность, планирование беременности, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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; острый инфаркт миокарда (в острый период и в течение 1 месяца после него), острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия; нарушение функции печени легкой (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и средней (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести, обструктивные заболевания желчевыводящих путей без явлений холестаза; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); сахарный диабет; системная красная волчанка; гиперурикемия; повышенные концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови; гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипوماгниемиа, гипохлоремия; немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел 4.4.); состояние после трансплантации почки; пациенты пожилого возраста; 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 (например, гепарин); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; первичный гиперальдостеронизм; увеличение длительности интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ); одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую

тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов, препаратов лития; гиперпаратиреоз; аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Амлодипин

Острый инфаркт миокарда

У пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца после начала приема (или увеличения дозы) амлодипина может развиваться приступ стенокардии или инфаркт миокарда.

Стеноз аортального и (или) митрального клапанов

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

Периферические отеки

При применении препаратов, содержащих амлодипин, существует риск развития периферических отеков.

Валсартан

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

Трансплантация почки

Данных по безопасности применения валсартана у пациентов, перенесших трансплантацию почки, нет.

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию.

При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина (КК). При прогрессировании нарушения функции почек и (или) наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушение функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушением функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с печеночной

недостаточностью тяжелой степени или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и (или) прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение ОЦК (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповolemия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (содержание калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т. ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушением функции печени, ишемической болезнью сердца, ХСН. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с удлинённым интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипوماгнемии. Клиническое значение гипوماгнемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в

крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, в т. ч. гидрохлоротиазид, могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом полей зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т. ч. гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение.

Немеланомный рак кожи (НМРК)

В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития НМРК (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида. Риск развития НМРК увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть проинформированы о риске развития НМРК и необходимости регулярного осмотра кожи с целью выявления любых новых подозрительных изменений, а также изменений уже существующих.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и ультрафиолетовых лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких случаях развития острой респираторной токсичности тяжелой степени, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после применения гидрохлоротиазида. В большинстве случаев отек легких развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. Начальные симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС необходимо отменить препарат Ко-Вамлосет и провести соответствующее лечение. Не следует назначать гидрохлоротиазид пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Алкоголь

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т. к. этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Применение у пациентов пожилого возраста

При применении препарата Ко-Вамлосет у пациентов пожилого возраста рекомендуется рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина (см. раздел 4.2.).

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Амлодипин + валсартан

Недостаточность кровообращения III–IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда

У пациентов с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (в том числе, амлодипин). У пациентов, функция почек которых зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, пациенты с недостаточностью кровообращения III–IV функционального класса), терапия ингибиторами АПФ и АРА II может сопровождаться олигурией и (или) прогрессирующей азотемией и в редких случаях может приводить к острой почечной недостаточности и смерти. Обследование пациентов с недостаточностью кровообращения и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, должно включать исследование функции почек.

Амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид

Гипонатриемия и (или) снижение ОЦК

В контролируемых исследованиях при применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид 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 АД, 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, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков, при приеме АРА II в редких случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом

применения препарата Ко-Вамлосет следует провести коррекцию содержания натрия в плазме крови и (или) ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

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

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 препарат Ко-Вамлосет должен применяться с осторожностью.

Ангионевротический отек

У пациентов, получавших валсартан, отмечался ангионевротический отек, включая отек гортани и глотки, приводящий к обструкции дыхательных путей, и (или) отек лица, губ, гортани и (или) языка. У некоторых из данных пациентов ранее отмечался ангионевротический отек на фоне применения других лекарственных препаратов, включая ингибиторы АПФ. В случае развития ангионевротического отека прием препарата Ко-Вамлосет следует незамедлительно прекратить и не применять препарат повторно.

Изменение содержания электролитов в плазме крови

Одновременное применение препарата Ко-Вамлосет с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными средствами, которые могут вызывать повышение содержания калия в плазме крови (например, гепарином), может приводить к гиперкалиемии.

Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипонатриемии, гипохлоремии или усугублять имеющуюся гипонатриемию. Отмечались отдельные случаи развития неврологической симптоматики у пациентов с гипонатриемией (тошнота, астения, дезориентация, апатия). У пациентов с выраженным снижением содержания натрия в плазме крови или сниженным ОЦК начало терапии препаратом Ко-Вамлосет может сопровождаться выраженным снижением АД. При применении препарата Ко-Вамлосет необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме крови.

Первичный гиперальдостеронизм

Препарат не эффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активации РААС.

Трансплантация почки

Нет опыта применения препарата у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки.

Отмена препарата

Следует избегать резкой отмены препарата. При ее необходимости целесообразно осуществлять это путем снижения дозы амлодипина.

В период лечения необходимо контролировать массу тела, потребление натрия и соблюдать соответствующую диету, а также необходимо наблюдаться у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Вспомогательные вещества

Натрий

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

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

Одновременный прием амлодипина и этанола не влияет на фармакокинетику последнего.

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 еще более выраженное увеличение системной экспозиции

амлодипина. Необходимо с осторожностью применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4.

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

Индукторы изофермента CYP3A4

Поскольку применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, 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.

Симвастатин

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

Такролимус

Существует риск увеличения сывороточной концентрации такролимуса при одновременном применении с амлодипином. Для того, чтобы избежать токсичности такролимуса, при применении амлодипина у пациентов, получающих такролимус, необходимы мониторинг сывороточной концентрации такролимуса и коррекция его дозы в случае необходимости.

Кларитромицин

Кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. Существует повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, одновременно применяющих кларитромицин с амлодипином. При одновременном применении амлодипина с кларитромицином рекомендуется тщательное наблюдение пациентов.

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, эверолимус и темсиролимус, являются субстратами изофермента CYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При совместном применении амлодипин может увеличить экспозицию ингибиторов mTOR.

Циклоспорин

Исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.

Дантролен (при внутривенном введении)

У животных наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом наряду с гиперкалиемией после введения дантролена. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного приема БМКК, таких как амлодипин, у пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Валсартан

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

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

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек. Необходимо контролировать показатели АД, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови при применении препарата Ко-Вамлосет с другими препаратами, влияющими на РААС.

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 плазме крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия плазмы крови.

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

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действий валсартана при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Более того, у пациентов пожилого возраста 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 данной группы рекомендовано проведение контроля функции почек.

Белки-переносчики

Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной биодоступности валсартана.

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедазон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомаларийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие лекарственные средства (анагредид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия), следует определить содержание калия в плазме крови и при необходимости корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлортиазидом с указанными выше препаратами.

Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлортиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций

необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержания калия в плазме крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

Амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (адренкортикотропный гормон (АКТГ)), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника – возможно увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2–3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (>3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения СКФ. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью одновременно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

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. Тиазидные диуретики могут увеличивать частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать концентрацию топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в плазме крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

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.

Данные доклинических исследований

Амлодипин

Не отмечено явлений тератогенности или эмбриофетальной токсичности при применении амлодипина малеата внутрь при беременности у крыс и кроликов в дозе 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.

Амлодипин и валсартан

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 мг + 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 мг + 320 мг для пациента с массой тела 60 кг).

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).

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.

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

Некоторые побочные эффекты препарата, в том числе головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять 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

Ниже представлен профиль безопасности комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид, основанный на клинических исследованиях при применении фиксированной комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид и известном профиле безопасности отдельных компонентов: амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид.

Безопасность применения комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид оценивали при применении максимальной дозы 10 мг + 320 мг + 25 мг в одном контролируемом краткосрочном (8 недель) клиническом исследовании с участием 2271 пациента, 582 из которых получали валсартан в комбинации с амлодипином и гидрохлоротиазид. Нежелательные реакции, как правило, были легкими и кратковременными, и лишь в редких случаях требовали прекращения лечения. В данном клиническом исследовании с активным контролем самыми распространенными причинами прекращения терапии комбинацией амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид были головокружение и артериальная гипотензия (0,7 %).

В 8-недельном контролируемом клиническом исследовании отсутствовали значимые новые и неожиданные нежелательные реакции при трехкомпонентной терапии в сравнении с известными эффектами монотерапии или двухкомпонентной терапии.

В 8-недельном контролируемом клиническом исследовании изменения лабораторных показателей при применении комбинации амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид были слабовыраженными и соответствовали фармакологическому механизму действия отдельных компонентов. Присутствие валсартана в трехкомпонентной комбинации ослабляло гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота развития			
		Амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид	Амлодипин	Валсартан	Гидрохлоротиазид
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз, недостаточность костного мозга	-	-	-	Очень редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	-	Частота неизвестна	-
	Гемолитическая анемия	-	-	-	Очень редко
	Лейкопения	-	Очень редко	-	Очень редко
	Нейтропения	-	-	Частота неизвестна	-
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой	-	Очень редко	Частота неизвестна	Редко
	Апластическая анемия	-	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	-	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорекция	Нечасто	-	-	-
	Гиперкальциемия	Нечасто	-	-	Редко
	Гипергликемия	-	Очень редко	-	Редко
	Гиперлипидемия	Нечасто	-	-	-
	Гиперурикемия	Нечасто	-	-	Часто
	Гипохлоремический алкалоз	-	-	-	Очень редко
	Гипокалиемия	Часто	-	-	Очень часто

	Гиперкалиемиия	-	-	Частота неизвестно	-
	Гипомагниемия	-	-	-	Часто
	Усугубление нарушения обмена веществ при сахарном диабете	-	-	-	Редко
Психические нарушения	Депрессия	-	Нечасто	-	Редко
	Бессонница/нарушения сна	Нечасто	Нечасто	-	Редко
	Перепады настроения	-	Нечасто	-	-
	Спутанность сознания	-	Редко	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	Нарушение координации	Нечасто	-	-	-
	Головокружение	Часто	Часто	-	Редко
	Постуральное головокружение, головокружение при физической нагрузке	Нечасто	-	-	-
	Дисгевзия	Нечасто	Нечасто	-	-
	Экстрапирамидный синдром	-	Частота неизвестна	-	-
	Головная боль	Часто	Часто	-	Редко
	Гипертонус	-	Очень редко	-	-
	Заторможенность	Нечасто	-	-	-
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	-	Редко
	Периферическая нейропатия, 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	-	-
	Нарушение остроты зрения	Нечасто	Нечасто	-	Редко
	Хориоидальный выпот	-	-	-	Частота неизвестна

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	-	Нечасто	-	-
	Вертиго	Нечасто	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Часто	-	-
	Тахикардия	Нечасто	-	-	-
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	-	Очень редко	-	Редко
	Инфаркт миокарда	-	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны сосудов	Гиперемия	-	Часто	-	-
	Артериальная гипотензия	Часто	Нечасто	-	-
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	-	-	Часто
	Флебит, тромбофлебит	Нечасто	-	-	-
	Васкулит	-	Очень редко	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто	-
	Одышка	Нечасто	Нечасто	-	-
	Угнетение дыхания, отек легких, пневмонит	-	-	-	Очень редко
	Ринит	-	Нечасто	-	-
	Першение в горле	Нечасто	-	-	-
	ОРДС	-	-	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Дискомфорт в животе, боль в верхней части живота	Нечасто	Часто	Нечасто	Редко
	Запах изо рта	Нечасто	-	-	-
	Изменение ритма дефекации	-	Нечасто	-	-
	Запор	-	-	-	Редко
	Снижение аппетита	-	-	-	Часто

	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
	Панкреатит	-	Очень редко	-	Очень редко
	Рвота	Нечасто	Нечасто	-	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Отклонение от нормы показателей печеночных проб, включая повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	Очень редко**	Частота неизвестна	-
	Гепатит	-	Очень редко	-	-
	Внутрипеченочный холестаз, желтуха	-	Очень редко	-	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	-	Нечасто	-	-
	Ангioneвротический отек	-	Очень редко	Частота неизвестна	-
	Буллезный дерматит	-	-	Частота неизвестна	-
	Реакции по типу кожной красной волчанки, реактивация кожной красной волчанки	-	-	-	Очень редко
	Мультиформная эритема	-	Очень редко	-	Частота неизвестна
	Экзантема	-	Нечасто	-	-
	Повышенное потоотделение	Нечасто	Нечасто	-	-
	Реакция фоточувствительности*	-	Очень редко	-	Редко
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна	-

	Пурпура	-	Нечасто	-	Редко
	Кожная сыпь	-	Нечасто	Частота неизвестна	Часто
	Изменение цвета кожи	-	Нечасто	-	-
	Крапивница и другие формы сыпи	-	Очень редко	-	Часто
	Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз	-	-	-	Очень редко
	Экфолиативный дерматит	-	Очень редко	-	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	-	-
	Отек Квинке	-	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	-	Нечасто	-	-
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	-	-
	Припухлость суставов	Нечасто	-	-	-
	Мышечные спазмы	Нечасто	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Мышечная слабость	Нечасто	-	-	-
	Миалгия	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна	-
	Боль в конечности	Нечасто	-	-	-
	Припухлость голеностопного сустава	-	Часто	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Нечасто	-	Частота неизвестна	-
	Нарушение мочеиспускания	-	Нечасто	-	-
	Никтурия	-	Нечасто	-	-
	Поллакиурия	Часто	Нечасто	-	-
	Нарушение функции почек	-	-	-	Частота неизвестна
	Острая почечная	Нечасто	-	-	Частота

	недостаточность				неизвестна
	Нарушение функции почек и почечная недостаточность	-	-	Частота неизвестна	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Импотенция	Нечасто	Нечасто	-	Часто
	Гинекомастия	-	Нечасто	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Абазия, нарушение походки	Нечасто	-	-	-
	Астения	Нечасто	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Дискомфорт, недомогание	Нечасто	Нечасто	-	-
	Утомляемость	Часто	Часто	Нечасто	-
	Боль в груди несердечного происхождения	Нечасто	Нечасто	-	-
	Отек	Часто	Часто	-	-
	Боль	-	Нечасто	-	-
	Пиретическая реакция	-	-	-	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации липидов в плазме крови	-	-	-	Очень часто
	Повышение концентрации азота мочевины в плазме крови	Нечасто	-	-	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Нечасто	-	-	-
	Глюкозурия	-	-	-	Редко
	Снижение содержания калия в плазме крови	Нечасто	-	-	-
	Повышение содержания	-	-	Частота	-

	калия в плазме крови			неизвестна	
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто	-	-
	Снижение массы тела	-	Нечасто	-	-

* См. раздел 4.4.

** В основном соответствует холестазу.

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

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am; vigilance@pharm.am; letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Данные о случаях передозировки препарата в настоящее время отсутствуют.

Амлодипин

Симптомы

Передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении выраженного и длительного снижения АД вплоть до развития шока с летальным исходом.

Лечение

В случае возникновения выраженного снижения АД пациенту следует придать горизонтальное положение с приподнятыми ногами и принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль деятельности сердца и дыхательной системы, ОЦК и количества выделяемой мочи.

Для поддержания нормального тонуса сосудов при отсутствии противопоказаний возможно применение вазопрессорных препаратов. Если препарат Ко-Вамлосет был принят недавно, рвота или промывание желудка могут быть эффективными. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сопровождалось снижением абсорбции амлодипина.

Валсартан

При передозировке валсартана можно ожидать развитие выраженного снижения АД и головокружения.

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частым проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение АД, шок;
- со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушение сознания, усталость;
- со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;
- со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в плазме крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлортиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлортиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить ОЦК (введением плазмозамещающих жидкостей) и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислородом или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации. Специфического антидота нет. Гидрохлортиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Валсартан и амлодипин с помощью гемодиализа не удаляются, тогда как для выведения гидрохлортиазида гемодиализ может быть эффективным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с другими средствами

Код АТХ: С09DХ01

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 гидрохлортиазида – 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 АТ₁, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады АТ₁-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные АТ₂-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции АТ₁-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении АТ₁-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ₁ примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа АТ₂.

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 P, 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 ($p < 0,05$).

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 ($T_{1/2}$) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются после продолжительного применения в течение 7–8 дней. 10 % выводится в неизменном 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 (V_d) 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 ($T_{1/2\alpha} < 1$ часа и $T_{1/2\beta}$ около 9 часов). Валсартан выводится в основном в неизменном 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). $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ – 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 неизменном виде.

Элиминация

$T_{1/2}$ 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 неизменном 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.

Особые группы пациентов

Пациенты 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 $T_{1/2}$.

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.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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 $T_{1/2}$ удлинняется 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 (КК < 30 мл/мин), анурией и должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (расчетная СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела и < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются лишь ограниченные клинические данные о применении амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. 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 (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести биодоступность (по AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Препарат Ко-Вамлосет противопоказан пациентам с нарушением функции печени (см. разделы 4.2., 4.3.).

Дети

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

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 (E171)

- 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 (E171)

- тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

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 (E171)

- тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10, 14, 15 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

1, 2, 4, 8, 12, 14 блистеров (по 7 таблеток); 1, 2, 3, 6, 9 блистеров (по 10 таблеток); 1, 2, 4, 6, 7 блистеров (по 14 таблеток); 1, 2, 4, 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@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

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.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

Тел.: 8 740 740 92 30

Факс: 8 740 740 92 30

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.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

Тел.: + 374 11 56 00 11

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000706)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19 апреля 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

19 июня 2024 г.

Общая характеристика лекарственного препарата Ко-Вамлосет доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.