



Co-Vamloset film- coated tablets 10 mg/160 mg/12.5 mg,
10 mg/160 mg/25 mg, 5 mg/160 mg/12.5 mg

MODULE 1
VOL: 1; P: 56 / 208

Package leaflet

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

Ко-Вамлосет

Co-Vamloset

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ко-Вамлосет

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + валсартан + гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой,

5 мг + 160 мг + 12,5 мг/10 мг + 160 мг + 12,5 мг/10 мг + 160 мг + 25 мг содержит:

Ядро:

Действующие вещества:

Амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 6,94 мг/13,88 мг/13,88 мг, эквивалентно амлодипину 5,00 мг/10,00 мг/10,00 мг

Валсартан А, субстанция-гранулы 251,35 мг/251,35 мг/251,35 мг

[*Действующее вещество субстанции-гранул:* валсартан 160,00 мг/160,00 мг/160,00 мг

Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая (тип 200), кроскармеллоза натрия, повидон К-25, натрия лаурилсульфат]

Гидрохлоротиазид 12,50 мг/12,50 мг/25,00 мг

Вспомогательные вещества:

Маннитол, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный

Оболочка пленочная:

Пленкообразующая смесь:

- поливиниловый спирт
- макрогол-3350
- титана диоксид (E171)
- тальк

Краситель железа оксид красный (E172) (для таблеток 10 мг + 160 мг + 12,5 мг)

Краситель железа оксид желтый (E172) (для таблеток 10 мг + 160 мг + 25 мг)

Описание

Таблетки 5 мг + 160 мг + 12,5 мг:

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.

Таблетки 10 мг + 160 мг + 12,5 мг:

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.

Таблетки 10 мг + 160 мг + 25 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета с гравировкой K4 на одной стороне.

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

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов [БМКК] + ангиотензина II рецепторов антагонист [АРА II] + диуретик)

Код АТХ: C09DX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Ко-Вамлосет является комбинацией трех гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД): амлодипина (производное дигидропиридина) – БМКК, валсартана – АРА II и гидрохлоротиазида (ГХТЗ) – 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 (ОПСС) 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 скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективного почечного кровотока плазмы без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

Также, как и при применении других БМКК, на фоне приема амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) 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 ЛЖ, на конечно-диастолическое давление и объем ЛЖ. 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 ангиотензинпревращающий фермент (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 19,0 % 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 хронической сердечной недостаточностью (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 ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности.

ГХТЗ

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные каналы. 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 объема циркулирующей крови (ОЦК), вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и ГХТЗ характеризуются линейностью.

Амлодипин

Всасывание

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.

Метаболизм

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

Выведение

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

Всасывание

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.

Метаболизм

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.

Выведение

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.

ГХТЗ

Всасывание

Всасывание ГХТЗ 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 ГХТЗ по сравнению с приемом препарата натощак. Величина этого влияния небольшая и клинически незначима. Абсолютная биодоступность ГХТЗ после приема внутрь составляет 70 %.

Распределение

Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биекспоненциальная убывающая функция с $T_{1/2}$ – 6-15 часов. При многократном применении кинетика ГХТЗ не изменяется, и при применении 1 раз в день кумуляция минимальна. Видимый объем распределения – 4-8 л/кг. 40-70 % циркулирующего в плазме крови ГХТЗ связывается с белками плазмы крови, главным образом, с альбуминами. ГХТЗ также накапливается в эритроцитах в концентрациях примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови.

Метаболизм

ГХТЗ выводится в неизменном виде.

Выведение

$T_{1/2}$ конечной фазы составляет 6-15 часов. При повторном применении препарата кинетика ГХТЗ не изменяется, при назначении препарата однократно в сутки накопление препарата минимально. Более 95 % абсорбированной дозы ГХТЗ выводится в неизменном виде почками.

Амлодипин + валсартан + ГХТЗ

После приема внутрь препарата Ко-Вамлосет C_{max} амлодипина, валсартана и ГХТЗ в плазме крови достигаются через 6-8, 3 и 2 часа, соответственно.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты до 18 лет

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

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 ГХТЗ у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с артериальной гипертензией) по сравнению с молодыми пациентами.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Не выявлено корреляции между функцией почек (клиренс креатинина [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 ГХТЗ увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени тяжести $T_{1/2}$ удлинится практически вдвое. Почечный клиренс ГХТЗ 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 «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Артериальная гипертензия II и III степени.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, ГХТЗ, другим производным сульфонида и дигидропиридинового ряда, а также другим вспомогательным компонентам препарата.
- Наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии АРА II.
- Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.
- Печеночная недостаточность, билиарный цирроз и холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек ($КК < 30$ мл/мин), анурия, пациенты на гемодиализе.
- Рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), коллапс, кардиогенный шок.
- Клинически значимый стеноз аорты.
- 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 АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных ниже заболеваний перед приемом препарата сообщите об этом врачу.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, при состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК и водно-электролитными нарушениями: нефропатии, сопровождающиеся потерей солей, преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек, у пациентов с гиперкальциемией, у пациентов с митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, гипокалиемией, гипонатриемией, гипомагниемией, гипохлоремией, у

пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA, с острым коронарным синдромом, с сахарным диабетом, с системной красной волчанкой, с гиперурикемией, повышенными концентрациями холестерина и триглицеридов в плазме крови, у пациентов с закрытоугольной глаукомой, у пациентов с немеланомным раком кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел «Особые указания»), а также у пациентов после трансплантации почки. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентами пожилого возраста.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении 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).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Как и любой препарат, оказывающий влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат Ко-Вамлосет не должен применяться у женщин, планирующих беременность. При назначении любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать женщин детородного возраста о потенциальной опасности этих препаратов во время беременности.

Применение препарата Ко-Вамлосет при беременности противопоказано.

Известно, что применение ингибиторов АПФ, оказывающих влияние на РААС, во II и III триместрах беременности приводит к повреждению или гибели развивающегося плода. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода. По данным ретроспективного анализа применения ингибиторов АПФ в I триместре беременности сопровождалось развитием патологии плода и новорожденного. ГХТЗ проникает через плаценту. При применении тиазидных диуретиков, включая ГХТЗ, при беременности возможно развитие эмбриональной или неонатальной желтухи или тромбоцитопении, а также других нежелательных реакций, наблюдающихся у взрослых пациентов. При непреднамеренном приеме валсартана у беременных описаны случаи развития спонтанных абортов, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. Данных о применении амлодипина беременными недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод.

Если беременность диагностирована в период лечения препаратом Ко-Вамлосет, препарат следует отменить как можно быстрее.

Неизвестно, выделяется ли валсартан и/или амлодипин с грудным молоком. В экспериментальных исследованиях отмечено выделение валсартана с грудным молоком.

ГХТЗ также выделяется с грудным молоком. Применение препарата Ко-Вамлосет противопоказано в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + ГХТЗ 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 + ГХТЗ в дозе 10 мг + 160 мг + 25 мг (в виде препарата Ко-Вамлосет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 160 мг + 25 мг).

Препарат Ко-Вамлосет принимается 1 раз в сутки.

Для удобства пациенты, получающие монотерапию амлодипином, валсартаном и ГХТЗ в отдельных таблетках, могут быть переведены на терапию препаратом Ко-Вамлосет, содержащим те же дозы активных компонентов. При недостаточном контроле АД на фоне двойной комбинированной терапии (валсартан + ГХТЗ, амлодипин + валсартан и амлодипин + ГХТЗ) 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 потребуется 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 активного компонента, 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. Максимальная доза составляет 10 мг + 320 мг + 25 мг в сутки.

Применение у пациентов старше 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т. е. 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + ГХТЗ 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).

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

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

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, но ≤ 90 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) коррекция 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 ГХТЗ.

Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями 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 валсартана, ГХТЗ и амлодипина 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 «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). 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.

Побочное действие

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

Краткий обзор профиля безопасности

Безопасность применения комбинации амлодипин + валсартан + ГХТЗ 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 ГХТЗ. 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 + ГХТЗ 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 + ГХТЗ были слабовыраженными и соответствовали фармакологическому механизму действия отдельных компонентов. Присутствие валсартана в трехкомпонентной комбинации ослабляло гипокалиемический эффект ГХТЗ.

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

Следующие нежелательные реакции, классифицированные по классам систем органов MedDRA и частоте встречаемости, относятся к комбинации амлодипин + валсартан + ГХТЗ и амлодипину, валсартану и ГХТЗ по отдельности.

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

| | |
|--------------------|---|
| 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 | $< 1/10000$ |
| частота неизвестна | не может быть оценена на основе имеющихся данных. |

| Класс систем органов по MedDRA | Нежелательные реакции | Частота развития | | | |
|---|---|------------------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| | | Амлодипин + валсартан + ГХТЗ | Амлодипин | Валсартан | ГХТЗ |
| 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 со стороны обмена веществ и питания | Анорексия | Нечасто | -- | -- | -- |
| | Гиперкальциемия | Нечасто | -- | -- | Редко |
| | Гипергликемия | -- | Очень редко | -- | Редко |
| | Гиперлипидемия | Нечасто | -- | -- | -- |
| | Гиперурикемия | Нечасто | -- | -- | Часто |
| | Гипохлоремический алкалоз | -- | -- | -- | Очень редко |
| | Гипокалиемия | Часто | -- | -- | Очень часто |
| | Гипомагниемия | -- | -- | -- | Часто |
| | Гипонатриемия | Нечасто | -- | -- | Часто |
| Усугубление нарушения обмена веществ при сахарном диабете | -- | -- | -- | Редко | |
| Нарушения психики | 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 |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | Звон в ушах | -- | Нечасто | -- | -- |
| | Вертиго | Нечасто | -- | Нечасто | -- |
| Нарушения со стороны сердца | Ощущение сердцебиения | -- | Часто | -- | -- |
| | Тахикардия | Нечасто | -- | -- | -- |
| | Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и | -- | Очень редко | -- | Редко |

| | | | | | |
|---|---|---------|------------------|-----------------------|-------------|
| | фибрилляцию предсердий) | | | | |
| | 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 | -- | -- | -- |
| Нарушения со стороны пищеварительной системы | 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 | -- | Очень редко** | Частота неизвестна | -- |

| | | | | | |
|--|--|-------------|-------------|--------------------|--------------------|
| | концентрации билирубина в плазме крови | | | | |
| | 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 |
| | Эксфолиативный дерматит | -- | Очень редко | -- | -- |
| Синдром Стивенса-Джонсона | -- | Очень редко | -- | -- | |

| | | | | | |
|---|--|---------|-------------|--------------------|--------------------|
| | Отек Квинке | -- | Очень редко | -- | -- |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 недостаточность | Нечасто | -- | -- | Частота неизвестна |
| | Нарушение функции почек и почечная недостаточность | -- | -- | Частота неизвестна | Редко |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы | Импотенция | Нечасто | Нечасто | -- | Часто |
| | Гинекомастия | -- | Нечасто | -- | -- |
| Общие расстройства и нарушения 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 инструменталь- ные 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 калия в плазме крови | -- | -- | Частота неизвестна | -- |
| | Увеличение массы тела | Нечасто | Нечасто | -- | -- |
| | Снижение массы тела | -- | Нечасто | -- | -- |

* См. раздел «Особые указания. Реакция фоточувствительности».

** В основном соответствует холестазу.

Передозировка

Данные о случаях передозировки препарата в настоящее время отсутствуют.

Амлодипин

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.

Валсартан

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 *этанол* 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

Многokратное 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.

Валсартан

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: *циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, ГХТЗ, амлодипином, глибенкламидом.*

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 действия 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.

ГХТЗ

Другие гипотензивные препараты

Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе гуанетидина, метилдопы, бета-адреноблокаторов, вазодилатирующих средств, БМКК, ингибиторов АПФ, АРА II, прямых ингибиторов ренина).

Курареподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая ГХТЗ, потенцируют действие курареподобных миорелаксантов (например, тубокурарина хлорид).

НПВП

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента препарата Ко-Вамлосет при одновременном применении с НПВП, например, с

ацетилсалициловой кислотой, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

Риск развития гипокалиемии увеличивается при одновременном применении *других диуретиков, глюкокортикостероидов, адренокортикотропного гормона, амфотерицина В, карбеноксолона и ацетилсалициловой кислоты* (в дозе более 3 г).

Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в сыворотке 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 ГХТЗ 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 ГХТЗ с *метформином* возможно развитие лактоацидоза (вследствие нарушения функции почек на фоне терапии ГХТЗ), 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.

Н- и м-холиноблокаторы

Н- и м-холиноблокаторы (в т. ч. *атропин, бипериден*) могут увеличивать биодоступность ГХТЗ, что связано с уменьшением перистальтики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта (*цизаприд*) могут уменьшать биодоступность ГХТЗ.

Анионообменные смолы

Всасывание ГХТЗ уменьшается в присутствии *колестирамина и колестипола.* ГХТЗ следует принимать за 4 часа до или через 4-6 часов после приема указанных соединений.

Витамин D и соли кальция

Одновременный прием ГХТЗ с *витамином D* или *препаратами кальция* может приводить к увеличению содержания кальция в сыворотке крови.

Циклоспорин

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

Метилдопа

Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении ГХТЗ и *метилдопы*.

Другие виды взаимодействия

Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая ГХТЗ, может привести к увеличению частоты реакций гиперчувствительности к *аллопуринолу*, увеличению риска развития побочных эффектов *амантадина*, усилению гипергликемического эффекта *диазоксида*, уменьшению выведения почками препаратов, обладающих цитотоксическим действием (например, *циклофосфамида*, *метотрексата*), к потенцированию их миелосупрессивного действия. Также ГХТЗ может уменьшать ответ организма на введение прессорных аминов (*норадреналин*), однако этот эффект клинически незначим и не может препятствовать одновременному применению препаратов.

Этанол, барбитураты и наркотические средства

Одновременное применение с ГХТЗ может способствовать развитию ортостатической гипотензии.

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и ГХТЗ

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 проводить тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Особые указания

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Дефицит натрия и/или гиповолемия

Выраженная артериальная гипотензия, включая ортостатическую гипотензию, отмечалась у 1,7 % пациентов, получавших максимальную дозу комбинации

амлодипин + валсартан + ГХТЗ (10 мг + 320 мг + 25 мг) по сравнению с 1,8 % пациентов, получавших комбинацию валсартан + ГХТЗ (320 мг + 25 мг), 0,4 % пациентов, получавших комбинацию амлодипин + валсартан (10 мг + 320 мг) и 0,2 % пациентов, получавших комбинацию амлодипин + ГХТЗ (25 мг + 10 мг) в контролируемом исследовании с участием пациентов с неосложненной артериальной гипертензией умеренной или тяжелой степени.

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

В случае развития выраженной артериальной гипотензии на фоне применения препарата Ко-Вамлосет пациента следует привести в положение лежа на спине и, если необходимо, провести внутривенную инфузию 0,9 % раствора натрия хлорида. Лечение препаратом можно продолжить после стабилизации АД.

Изменения содержания электролитов в плазме крови

Ко-Вамлосет

В контролируемом исследовании у многих пациентов при применении комбинации амлодипин + валсартан + ГХТЗ эффекты валсартана в дозе 320 мг и ГХТЗ в дозе 25 мг на содержание калия в сыворотке крови почти уравнивали друг друга. У других пациентов один из эффектов мог преобладать. Периодическое определение содержания электролитов в плазме крови с целью выявления возможного дисбаланса электролитов следует выполнять через установленные интервалы времени.

Периодическое определение содержания электролитов, в частности калия, в сыворотке крови следует проводить с соответствующими интервалами с целью выявления возможных электролитных нарушений, особенно у пациентов с факторами риска, например, с нарушением функции почек, применением других лекарственных препаратов или наличием электролитных нарушений в анамнезе.

Валсартан

Одновременное применение 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), не рекомендуется. Следует контролировать содержание калия в плазме крови.

ГХТЗ

Терапию препаратом Ко-Вамлосет следует начинать только после устранения гипокалиемии и сопутствующей гипомагниемии. Тиазидные диуретики могут способствовать повторному возникновению гипокалиемии или усугублять уже имеющуюся гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью у пациентов с состояниями, при которых отмечаются повышенные потери калия, например, при нефропатии, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек. Если гипокалиемия развивается на фоне лечения ГХТЗ, применение препарата Ко-Вамлосет следует прекратить до стабильной нормализации содержания калия в плазме крови.

Тиазидные диуретики могут способствовать повторному развитию гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза либо усугублять уже имеющуюся гипонатриемию. Отмечалась гипонатриемия, сопровождающаяся неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Лечение ГХТЗ следует начинать только после устранения уже имеющейся гипонатриемии. В случае тяжелой или быстро развивающейся гипонатриемии на фоне применения комбинации амлодипин + валсартан + ГХТЗ лечение необходимо прекратить до нормализации содержания натрия в плазме крови.

У всех пациентов, получающих тиазидные диуретики, необходимо периодически контролировать состояние на предмет электролитных нарушений, особенно содержания калия, натрия и магния в плазме крови.

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики могут способствовать развитию азотемии у пациентов с хроническим заболеванием почек. При применении препарата Ко-Вамлосет у пациентов с нарушением функции почек рекомендовано периодически контролировать содержание электролитов (включая калий), концентрации креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. Препарат Ко-Вамлосет противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин), анурией и пациентам, находящимся на диализе (см. раздел «Противопоказания»).

Пациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) коррекция дозы препарата Ко-Вамлосет не требуется.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий 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 должен применяться с осторожностью.

Трансплантация почки

На сегодняшний день отсутствуют данные о безопасном применении комбинации амлодипин + валсартан + ГХТЗ у пациентов после трансплантации почки.

Нарушение функции печени

Валсартан выводится, главным образом, в неизменной форме с желчью. $T_{1/2}$ амлодипина длительный, и значения AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендаций по подбору дозы нет. У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени без холестаза максимальная рекомендованная доза составляет 80 мг валсартана, поэтому препарат Ко-Вамлосет противопоказан этим пациентам.

Ангионевротический отек

У пациентов, получавших валсартан, отмечался ангионевротический отек, включая отек гортани и глотки, вызывающий обструкцию 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.

ХСН и ишемическая болезнь сердца/состояние после инфаркта миокарда

У восприимчивых пациентов возможны изменения функции почек вследствие ингибирования РААС. У пациентов, функция почек которых зависит от активности РААС (например, пациенты с ХСН III-IV функционального класса [по классификации NYHA]), 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. Аналогичные исходы отмечались на фоне терапии валсартаном. Оценка состояния пациентов с ХСН или состояния после инфаркта миокарда всегда должна включать обследование функции почек.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) амлодипина у пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA неишемической этиологии на фоне применения амлодипина отмечалась повышенная частота встречаемости отека легких, несмотря на незначительное различие в частоте развития усугубления сердечной недостаточности в сравнении с плацебо.

У пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA БМКК, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск развития сердечно-сосудистых событий и смерти.

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с ХСН и ишемической болезнью сердца, поскольку имеющиеся данные в этих популяциях пациентов ограничены.

Стеноз аортального и митрального клапана

Как и при применении других сосудорасширяющих средств, следует соблюдать осторожность у пациентов со стенозом митрального клапана или выраженным стенозом аортального клапана, имеющим невысокую степень тяжести.

Беременность

Терапию АРА II не следует начинать во время беременности. Пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативную гипотензивную терапию с установленным профилем безопасности применения во время беременности. В случае диагностики беременности терапию АРА II следует немедленно прекратить или перейти на альтернативную гипотензивную терапию с установленным профилем безопасности применения во время беременности.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не должны применять АРА II (в том числе валсартан), поскольку РААС у таких пациентов не активирована. Поэтому препарат Ко-Вамлосет не следует применять в данной популяции.

Системная красная волчанка

При применении тиазидных диуретиков, включая ГХТЗ, сообщалось об усугублении течения или развитии системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая ГХТЗ, могут изменять толерантность к глюкозе и повышать концентрацию холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или гипогликемических препаратов для приема внутрь.

В связи с содержанием компонента ГХТЗ препарат Ко-Вамлосет противопоказан при симптоматической гиперурикемии. ГХТЗ может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови в связи со снижением клиренса мочевой кислоты и вызывать либо усугублять гиперурикемию, а также способствовать развитию подагры у восприимчивых пациентов.

Тиазиды уменьшают выведение кальция почками и могут вызывать периодическое и незначительное повышение концентрации сывороточного кальция при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Препарат Ко-Вамлосет противопоказан пациентам с гиперкальциемией, и его следует применять только после устранения имеющейся гиперкальциемии. Прием препарата Ко-Вамлосет следует прекратить, если во время лечения развивается гиперкальциемия. Следует периодически контролировать сывороточную концентрацию кальция во время терапии тиазидами. Выраженная

гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует прервать терапию тиазидами.

Фоточувствительность

При применении тиазидных диуретиков были зарегистрированы случаи реакций фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). При развитии реакции фоточувствительности во время лечения препаратом Ко-Вамлосет рекомендуется прекратить терапию. При необходимости повторного применения диуретика рекомендуется защита участков кожи, подвергающихся воздействию солнечных лучей или искусственного УФ-излучения.

Острая закрытоугольная глаукома

ГХТЗ, будучи сульфонамидом, вызывает идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или появление боли в глазу, как правило, в течение нескольких часов или недели после начала применения препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения.

Первичная терапия состоит в прекращении применения ГХТЗ в кратчайшие возможные сроки. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть анамнестические данные об аллергических реакциях на сульфаниламиды и пенициллин.

Общие

Следует соблюдать осторожность у пациентов, ранее имевших гиперчувствительность к другим АРА II. Реакции гиперчувствительности к ГХТЗ более вероятны у пациентов с аллергией и бронхиальной астмой.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Следует соблюдать осторожность, включая частый контроль АД, у пациентов пожилого возраста, поскольку имеющиеся данные в данной популяции пациентов ограничены.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена сопровождается более высокой частотой развития нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность). Если комбинированная терапия путем двойной блокады РААС считается абсолютно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при тщательном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД.

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.

Гипертонический криз

Не следует применять препарат Ко-Вамлосет для купирования гипертонических кризов.

Допинг тест

При применении препарата Ко-Вамлосет у спортсменов возможны положительные результаты допинг-теста (в связи с наличием в составе препарата ГХТЗ).

НМРК

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом ГХТЗ и повышенным риском развития НМРК – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы ГХТЗ. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие ГХТЗ.

Пациенты, принимающие ГХТЗ в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

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 (УФ)-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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, работа с движущимися механизмами). Пациентам, принимающим препарат Ко-Вамлосет, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг + 160 мг + 25 мг.

По 7, 10, 14, 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. 1, 2, 4, 8, 12, 14 контурных ячейковых упаковок (по 7 таблеток); 1, 2, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок (по 10 таблеток); 1, 2, 4, 6, 7 контурных ячейковых упаковок (по 14 таблеток); 1, 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок (по 15 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной контурной ячейковой упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

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

Производитель

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

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78



Co-Vamloset film-coated tablets 10 mg/160 mg/12.5 mg,
10 mg/160 mg/25 mg, 5 mg/160 mg/12.5 mg

MODULE 1
VOL: 1; P: 88 / 208

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91