

9390 - 2025



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Валодип, 5 мг/160 мг/12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
 Ко-Валодип, 10 мг/160 мг/12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
 Ко-Валодип, 10 мг/160 мг/25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

5 мг / 160 мг / 12,5 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата), 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида.

10 мг / 160 мг / 12,5 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата), 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида.

10 мг / 160 мг / 25 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата), 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, любой дозировки содержит 0,30 - 0,56 мг натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

5 мг / 160 мг / 12,5 мг

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

10 мг / 160 мг / 12,5 мг

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

10 мг / 160 мг / 25 мг

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение первичной артериальной гипертензии в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, артериальное давление которых контролируется должным образом комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида, используемых в виде трех однокомпонентных препаратов либо в виде двухкомпонентных и однокомпонентных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза - 1 таблетка в день. Препарат желательно принимать утром.

Перед переходом на прием препарата Ко-Валодип пациентам следует достичь контроля артериального давления путем одновременного применения стабильных доз однокомпонентных препаратов. Доза препарата Ко-Валодип должна основываться на дозах отдельных компонентов, которые пациент получал в комбинации на момент перехода.

9390 - 2025

Максимальная рекомендуемая доза комбинированного препарата амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид составляет 10 мг/320 мг/25 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

По причине присутствия в составе гидрохлортиазида Ко-Валодип противопоказан для использования пациентам с анурией (см. раздел 4.3) и пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

По причине присутствия в составе валсартана Ко-Валодип противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3). У пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени без холестаза максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг. Поэтому Ко-Валодип также не подходит для данной группы пациентов (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2). Рекомендуемая доза амлодипина не установлена для пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени. При переходе пациентов с артериальной гипертензией (см. раздел 4.1) и нарушением функции печени на прием Ко-Валодипа следует использовать препарат с наименьшей возможной дозой амлодипина.

Сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца

Следует соблюдать осторожность при приеме препарата пациентами с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, особенно при приеме максимальной дозировки 10 мг/320 мг/25 мг в связи с ограниченным опытом применения амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида у данной группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

Следует соблюдать осторожность, а также проводить более частый мониторинг артериального давления у пациентов пожилого возраста, особенно при приеме максимальной дозировки 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку доступные данные для данной группы пациентов ограничены. При переключении подходящих пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией (см. раздел 4.1) на прием Ко-Валодипа следует использовать наименьшую возможную дозу компонента амлодипин.

Дети

Данные по применению препарата у пациентов детского возраста (пациенты в возрасте до 18 лет) для лечения первичной артериальной гипертензии ограничены. Поэтому Ко-Валодип не применяется у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды в одно и то же время, желательно утром.

4.3 Противопоказания

- НД РБ
9390 - 2025
- Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим производным сульфонамида, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
 - Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
 - Нарушение функции печени, билиарный цирроз печени и холестаз.
 - Нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), анурия и пациенты, проходящие диализ.
 - Сопутствующее применение амлодипина/валсартана/гидрохлортиазид и алискирен-содержащих препаратов противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
 - Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия.
 - Тяжелая гипотензия.
 - Шок (в том числе кардиогенный шок).
 - Обструкция тракта оттока левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и аортальный стеноз высокой степени тяжести).
 - Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Пациенты с дефицитом натрия и/или объема внеклеточной жидкости

Наблюдалась чрезмерная гипотензия, в том числе ортостатическая гипотензия, у 1,7% пациентов, получавших максимальную дозу амлодипина/валсартана/гидрохлортиазид (10 мг/ 320 мг/25 мг), по сравнению с 1,8% пациентов, получавших валсартан/гидрохлортиазид (320 мг/25 мг), 0,4% пациентов, получавших амлодипин/валсартан (10 мг/320 мг), и 0,2% пациентов, получавших гидрохлортиазид/амлодипин (25 мг/10 мг), в ходе проведения контролируемого исследования пациентов с неосложненной гипертензией средней и тяжелой степени.

У пациентов с тяжелым дефицитом натрия и/или объема внеклеточной жидкости, например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях может развиваться симптоматическая гипотензия после начала терапии амлодипином/валсартаном/гидрохлортиазидом. Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид следует использовать только после коррекции дефицита натрия и/или объема внеклеточной жидкости.

В случае развития чрезмерной гипотензии при применении амлодипина/валсартана/гидрохлортиазид пациент должен находиться в положении лежа на спине и, при необходимости, ему следует ввести внутривенно физиологический раствор. Лечение может быть продолжено после стабилизации артериального давления.

Изменение уровня электролитов в сыворотке

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

В ходе проведения контролируемого исследования амлодипина/валсартана/гидрохлортиазид установили, что противодействующие эффекты валсартана 320 мг и гидрохлортиазид 25 мг на уровень калия в сыворотке приблизительно уравнивали друг друга у многих пациентов. У других пациентов может преобладать тот или иной эффект. Следует периодически (через соответствующие интервалы) определять уровень электролитов в сыворотке, в частности, уровень калия, для выявления возможного электролитного дисбаланса, особенно у пациентов с другими факторами риска, такими как нарушение функции почек, лечение другими лекарственными препаратами или наличие электролитного дисбаланса в анамнезе.

9390 - 2025

Валсартан

Совместное применение биологически активных добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков, заменителей соли, содержащих калий, или других препаратов, которые могут привести к увеличению уровня калия в организме (гепарин и т.д.), не рекомендуется. Мониторинг уровня калия следует осуществлять по мере необходимости.

Гидрохлортиазид

Лечение амлодипином/валсартаном/гидрохлортиазидом следует начинать только после коррекции гипокалиемии и любой сопутствующей гипомagneмией. Тиазидные диуретики могут привести к развитию новой гипокалиемии или усугубить текущую. Тиазидные диуретики следует назначать с осторожностью пациентам с резким снижением уровня калия, например, при «сольтеряющей» нефропатии и прerenальном (кардиогенном) нарушении функции почек. Если развивается гипокалиемия во время проведения терапии гидрохлортиазидом, следует прекратить прием амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида до стабильной коррекции баланса калия.

Тиазидные диуретики могут привести к развитию новой гипонатриемии и гипохлорэмическому алкалозу или усугубить ранее существовавшую гипонатриемию. Наблюдались гипонатриемия, которая сопровождалась неврологическими симптомами (топнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Лечение гидрохлортиазидом следует начинать только после коррекции ранее существовавшей гипонатриемии. В случае развития тяжелой или быстрой гипонатриемии во время терапии амлодипином/валсартаном/гидрохлортиазидом, лечение следует прекратить до нормализации натриемии.

Всех пациентов, получающих тиазидные диуретики, следует периодически проверять на наличие дисбаланса уровня электролитов, особенно уровня калия, натрия и магния.

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики могут ускорить развитие азотемии у пациентов с хроническим заболеванием почек. При применении амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида у пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется периодический контроль уровня электролитов (в том числе калия), креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени, анурией или таковым, проходящим диализ (см. раздел 4.3).

Не требуется корректировка дозы амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени ($\text{СКФ} \geq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$).

Стеноз почечной артерии

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид следует применять с осторожностью для лечения гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки, поскольку уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови у таких пациентов могут увеличиться.

Трансплантация почки

На сегодняшний день нет опыта безопасного применения амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида у пациентов после недавно перенесенной операции по трансплантации почки.

Нарушение функции печени

Валсартан в основном выводится с желчью в неизменном виде. Период полувыведения амлодипина пролонгирован, а значения AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. У пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени без холестаза максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80

мг. Поэтому амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид не подходит для данной группы пациентов (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

9390 - 2025

Ангионевротический отек

Сообщалось о случаях развития ангионевротического отека, включая отек гортани и голосовой щели, вызывающего обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка, у пациентов, получавших лечение валсартаном. У некоторых из данных пациентов ранее имел место ангионевротический отек во время лечения другими препаратами, включая ингибиторы АПФ. Следует немедленно прекратить прием амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида пациентам, у которых развивается ангионевротический отек, им не следует возобновлять прием указанных препаратов.

Ангионевротический отек кишечника

Ангионевротический отек кишечника наблюдался у пациентов, получавших терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая валсартан (см. раздел 4.8). У этих пациентов наблюдались боли в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы исчезали после отмены антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить прием амлодипина/валсартана/ГХТ и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца/пациенты после инфаркта миокарда

Вследствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут иметь место изменения функции почек у особо восприимчивых пациентов. У пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, почечная функция которых может зависеть от активности системы ренин-ангиотензин-альдостерона, лечение ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина связано с развитием олигурии, и/или прогрессирующей азотемией, и (редко) острой почечной недостаточностью и/или может привести к смертельному исходу. Аналогичные результаты были зарегистрированы при приеме валсартана. Оценка пациентов с сердечной недостаточностью или после инфаркта миокарда должна включать оценку функции почек.

При проведении долгосрочного, плацебо-контролируемого исследования (PRAISE-2) амлодипина с участием пациентов с сердечной недостаточностью неишемической этиологии III и IV класса согласно NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) установили, что амлодипин связан с увеличением количества случаев развития отека легких, несмотря на отсутствие значительной разницы в частоте случаев ухудшения сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо.

Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует использовать с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут увеличить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Пациентам с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца следует соблюдать осторожность, особенно при приеме максимальной дозы амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида, 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку доступные данные для данной группы пациентов ограничены.

Стеноз аортального и митрального клапанов

Как и в случае применения других вазодилататоров следует проявлять особую осторожность при назначении пациентам, страдающим от митрального стеноза или значительного аортального стеноза.

Беременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) не следует назначать в период беременности. За исключением случаев, когда непрерывная терапия с помощью АРА II считается при-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ципиально необходимой, пациентов, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с установленным профилем безопасности применения во время беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить терапию АРА II и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

9390 - 2025

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует принимать антагонисты ангиотензина II, включая валсартан, так как их система ренина-ангиотензина не активирована. Таким образом, не рекомендуется применять амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид данной группе пациентов.

Системная красная волчанка

Известно, что тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, обостряют или активируют системную красную волчанку.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. У пациентов с диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств.

По причине присутствия в составе гидрохлортиазида, препарат противопоказан при симптоматической гиперурикемии. Гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови по причине снижения ее клиренса и может вызывать или усугублять гиперурикемию, а также вызывать подагру у восприимчивых пациентов.

Тиазиды уменьшают экскрецию кальция с мочой и могут вызывать периодическое и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид противопоказан пациентам с гиперкальциемией, его следует применять только после коррекции гиперкальциемии. Следует прекратить прием амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида, если во время лечения развивается гиперкальциемия. Во время лечения тиазидами следует периодически контролировать уровень кальция в сыворотке. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Тиазиды следует отменить перед проведением исследования функции паращитовидной железы.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях реакций фоточувствительности при применении тиазидных диуретиков (см. раздел 4.8). При развитии во время терапии амлодипин/валсартаном/гидрохлортиазидом явлений фотосенсибилизации, рекомендуется прекращение лечения. Если необходимо повторное введение диуретика, рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнца или от искусственного ультрафиолетового излучения.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с дефектом поля зрения, преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резко возникающее снижение остроты зрения или боль в глазу и обычно появляются в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. Без лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

Основное лечение — как можно быстрее прекратить прием провоцирующего лекарственного препарата. При сохраняющемся повышении внутриглазного давления может потребоваться соответствующее лекарственное или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой

закрытоугольной глаукомы могут включать наличие в анамнезе аллергической реакции на сульфаниламид или пенициллин.

Общая информация

Следует проявлять осторожность пациентам, у которых ранее отмечалась повышенная чувствительность к другим антагонистам рецептора ангиотензина II. Реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазиду чаще встречаются у пациентов с аллергией и астмой.

Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

Следует соблюдать осторожность, а также проводить более частый мониторинг артериального давления, у пациентов пожилого возраста, особенно при приеме максимальной дозировки амлодицина/валсартана/гидрохлортиазида 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку доступные данные для данной группы пациентов ограничены.

Двойная блокада системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС)

Имеются данные, свидетельствующие о том, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случае если терапия на основе двойной блокады считается абсолютно необходимой, ее следует осуществлять исключительно под наблюдением специалиста, а также при условии проведения частого и тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, были выявлены повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) [базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)] после применения повышенных суммарных доз гидрохлортиазида.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может выступать в качестве возможного механизма развития НМРК.

Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и о незамедлительном предоставлении сообщений о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия - об адекватной защите кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть применение гидрохлортиазида (см. раздел 4.8)

Острые поражения дыхательных путей

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острых поражений дыхательных путей, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), наблюдавшихся после приема гидрохлортиазида. Отек легких, как правило, развивался в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлортиазида. Первоначальные симптомы включали одышку, лихорадку, нарушение функции легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить Ко-Валодип и назначить соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам с ОРДС после приема гидрохлортиазида в анамнезе.

Препарат содержит натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть, его можно считать «не содержащим натрия».

9390 - 2025

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не проводилось никаких официальных исследований взаимодействия амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида с другими лекарственными препаратами. Таким образом, в данном разделе представлена информация об известном взаимодействии с другими лекарственными препаратами каждого активного вещества по отдельности.

Однако следует учитывать, что амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов.

Сопутствующее применение не рекомендовано

Отдельные компоненты амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида	Известные взаимодействия со следующими средствами	Эффект взаимодействия с другими лекарственными препаратами
Валсартан и гидрохлортиазид	Препараты лития	Было зарегистрировано обратимое повышение уровня лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая валсартан или тиазиды. В связи с тем, что тиазиды снижают почечный клиренс лития, риск токсичности лития может быть повышен при использовании амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида. Поэтому при одновременном применении указанных препаратов рекомендуется тщательно контролировать уровень лития в сыворотке.
Валсартан	Калийсберегающие диуретики, биологически активные добавки, содержащие калий, заменители соли, содержащие калий, и другие препараты, которые могут привести к увеличению уровня калия в организме	В случае если применение лекарственного препарата, оказывающего влияние на уровень калия в организме, в комбинации с валсартаном считается необходимым, рекомендуется часто осуществлять мониторинг уровня калия в плазме крови.
Амлодипин	Грейпфруты или грейпфрутовый сок	Не рекомендуется принимать амлодипин с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, так как у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность препарата, что приводит к усилению эффекта снижения артериального давления.

Требуется соблюдать осторожность при сопутствующем применении

Отдельные ком-	Известные взаи-	Эффект взаимодействия с другими лекарствен-
----------------	-----------------	---

06.06.2025 г.

ВУ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

стр. 8 из 28

9390 - 2025

пациенты амло- ди- пин/валсартан/г идрохлортиазид	воздействия со следующими сред- ствами	ными препаратами
Амлодипин	Ингибиторы СYP3A4 (т.е. кетоконазол, итраконазол, рито- नावир)	Одновременное применение амлодипина с силь- ными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые азолы, макролиды, такие как эритромицин или кларитро- мицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению воздействия амлоди- пина. Клинические проявления указанных фарма- кокинетических изменений могут быть более вы- ражены у пациентов пожилого возраста. Таким об- разом, может потребоваться клинический монито- ринг и корректировка дозы.
	Индукторы СYP3A4 (противо- судорожные препа- раты [например, карбамазепин, фе- нобарбитал, фени- тоин, фосфенитоин, примидон], рифам- пицин, зверобой пронзённолистный [зверобой])	Отсутствуют данные о влиянии индукторов СYP3A4 на амлодипин. Одновременное приме- нение индукторов СYP3A4 (например, рифампицина, Hypericum perforatum) может снизить concentra- цию амлодипина в плазме. Амлодипин следует применять с осторожностью вместе с индукторами СYP3A4.
	Симвастатин	Одновременное введение нескольких доз по 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводит к уве- личению воздействия симвастатина на 77% по сравнению с применением симвастатина в отдель- ности. Рекомендуется ограничить дозу симво- статина до 20 мг в сутки у пациентов, которые при- нимают амлодипин.
	Дантролен (инфу- зия)	У животных отмечалось развитие летальной фиб- рилляции желудочков, сердечно-сосудистой недо- статочности и гиперкалиемии после приема вера- памила и внутривенного введения дантролена. По причине высокого риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного приме- нения блокаторов кальциевых каналов, таких как ам- лодипин, пациентам, восприимчивым к развитию злокачественной гипертермии, и во время лечения злокачественной гипертермии.
	Такролимус	Существует риск повышения уровня такролимуса в крови при совместном приеме с амлодипином. Чтобы избежать токсичного действия такролимуса, при приеме амлодипина у пациентов, проходящих лечение такролимусом, требуется мониторинг уровня такролимуса в крови и корректировка дозы такролимуса при необходимости.
Валсартан и гид- рохлортиазид	Нестероидные про- тивовоспалитель- ные препараты (НПВП), в том чис- ле селективные ин-	НПВП могут ослабить антигипертензивный эф- фект антагонистов ангиотензина II и гидрохлорти- азида при их одновременном назначении. Кроме того, одновременное применение амлодипи- на/валсартана/гидрохлортиазида и НПВП может

	ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота (> 3 г/сут) и неселективные НПВП	привести к ухудшению функции почек и повышению уровня калия в сыворотке крови. В связи с этим, в начале лечения рекомендуется осуществлять мониторинг функции почек, а также обеспечить поддержание водного баланса в организме пациента.
Валсартан	Ингибиторы обратного захвата (рифампицин, циклоспорин) или транспортера оттока (ритонавир)	Результаты исследований in vitro тканей печени человека показывают, что валсартан является субстратом транспортера печёночного захвата OATP1B1 и транспортера печёночного оттока MRP2. Одновременное применение ингибиторов обратного захвата (например, рифампицин, циклоспорин) или эффлюксного транспортера (например, ритонавир) может привести к увеличению системного воздействия валсартана.
Гидрохлортиазид	Алкоголь, барбитураты или наркотики	Одновременный прием тиазидных диуретиков с субстанциями, которые оказывают эффект снижения артериального давления (например, путем снижения активности симпатической центральной нервной системы или прямой вазодилатации), может усиливать ортостатическую гипотензию.
	Амантадин	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут увеличивать риск нежелательных эффектов амантадина.
	Антихолинергические препараты и другие лекарственные препараты, которые оказывают влияние на перистальтику желудка	Биодоступность диуретиков тиазидного типа может быть увеличена антихолинергическими препаратами (например, атропином, бисериденом) по причине снижения двигательной активности желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Ожидается, что прокинетики, такие как цизаприд, могут снизить биодоступность диуретиков тиазидного типа.
	Противодиабетические препараты (например, инсулин и пероральные противодиабетические препараты)	Тиазиды могут изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться корректировка дозы антидиабетического лекарственного препарата.
	Метформин	Метформин следует применять с осторожностью, так как имеется риск развития лактоацидоза, вызванного возможным функциональным нарушением функции почек в связи с приемом гидрохлортиазида.
	Бета-блокаторы и диазоксид	Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с бета-блокаторами может увеличить риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут усиливать гипергликемическое действие диазоксида.
	Циклоспорин	Сопутствующее лечение циклоспорином может увеличить риск развития гиперурикемии и появления осложнений подагрического типа.
	Цитотоксические средства	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут снижать экскрецию цитотоксических лекарственных препаратов (например, циклофосфида, мето-

9390 - 2025

		трексата) и усиливать их миелосупрессивное действие.
	Сердечные гликозиды	Тиазид-индуцированная гипокалиемия или гипомagnesия могут возникнуть как нежелательные эффекты, которые могут приводить к развитию дигиталисной аритмии сердца.
	Йодсодержащие контрастные препараты	В случае обезвоживания, вызванного диуретиками, имеется повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при приеме высоких доз йодных продуктов. Пациентам следует восполнить баланс жидкости перед приемом препарата.
	Ионообменные смолы	Степень всасывания тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, снижается при приеме холестирамина или колестипола. Это может привести к субтерапевтическому действию тиазидных диуретиков. Однако введение гидрохлортиазида по меньшей мере за 4 часа до или через 4-6 часов после введения смол может минимизировать данное взаимодействие.
	Лекарственные препараты, которые оказывают влияние на уровень калия в сыворотке крови	Гипокалиемический эффект гидрохлортиазида может быть усилен одновременным приемом калийуретических диуретиков, кортикостероидов, слабительных, адренокортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина, карбенексолона, пенициллиновых кислот G и производных салициловой кислоты или антиаритмических препаратов. Если данные лекарственные препараты назначаются с комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид, рекомендуется контролировать уровень калия в плазме.
	Лекарственные препараты, которые оказывают влияние на уровень натрия в сыворотке	Гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться при одновременном приеме лекарственных препаратов, таких как антидепрессанты, антипсихотики, противоэпилептические средства и т.д. При длительном приеме указанных лекарственных препаратов следует соблюдать осторожность.
	Лекарственные препараты, которые могут вызывать развитие пируэтной тахикардии	По причине повышенного риска развития гипокалиемии гидрохлортиазид следует назначать с осторожностью, если он применяется с лекарственными препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с антиаритмическими препаратами класса Ia и класса III и некоторыми нейролептическими средствами.
	Лекарственные препараты, используемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпирозон и аллопуринол)	Может потребоваться корректировка дозы урикозурических лекарственных препаратов, так как гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпирозона. Совместное применение тиазидных диуретиков может увеличить частоту реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

	Метилдопа	Были зарегистрированы единичные сообщения о случаях развития гемолитической анемии, возникающей при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы. 9390 - 2025
	Недеполяризующие миорелаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин)	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, усиливают действие производных кураре.
	Другие антигипертензивные лекарственные препараты	Тиазиды усиливают антигипертензивное действие других антигипертензивных препаратов (например, гуанетидин, метилдопа, бета-адреноблокаторы, вазодилататоры, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и прямые ингибиторы ренина).
	Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин)	Гидрохлортиазид может снизить отклик прессорных аминов, таких как норадреналин. Клиническое значение данного эффекта является неопределенным и недостаточным, чтобы не использовать гидрохлортиазид.
	Витамин D и соли кальция	Прием тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с витамином D или с солями кальция может увеличить уровень кальция в сыворотке крови. Одновременное применение диуретиков тиазидного типа может привести к развитию гиперкальциемии у пациентов, предрасположенных к ее развитию (например, гиперпаратиреозу, злокачественным новообразованиям или состояниям, опосредованным витамином D), за счет увеличения реабсорбции кальция в канальцах.

Двойная блокада РААС с блокаторами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами АПФ или алискиреном

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития таких нежелательных явлений, как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией препаратом, воздействующим на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

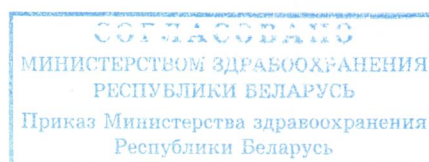
Беременность

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина во время беременности у человека не установлена. При проведении исследований на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при приеме препарата в высоких дозах (см. раздел 5.3). Рекомендуется использовать при беременности только в том случае, когда отсутствует более безопасная альтернатива, а также когда заболевание связано с высоким риском для матери и плода.

Валсартан

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) во время первого триместра беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Применение АРА II противопоказано в те-



чение второго и третьего триместров беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

9390 - 2025

Подтверждающие эпидемиологические данные, касающиеся риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, являются неоднозначными; тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Хотя в контролируемых эпидемиологических исследованиях не были получены какие-либо данные в отношении риска, связанного с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), для данного класса препаратов может существовать аналогичный риск. За исключением случаев, когда непрерывная терапия с помощью АРА II считается принципиально необходимой, пациентов, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с установленным профилем безопасности применения во время беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить терапию АРА II и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае если воздействие АРА II имело место во время второго триместра беременности или позднее, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода с оценкой функции почек и состояния костей черепа.

Младенцы, матери которых получали лечение АРА II, должны находиться под тщательным наблюдением на случай развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида во время беременности ограничен, особенно в первом триместре. Исследований на животных недостаточно.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Основываясь на фармакологическом механизме действия гидрохлортиазида, его применение во втором и третьем триместре может нарушить фетоплацентарную перфузию и вызвать фетальные и неонатальные эффекты, такие как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Нет опыта применения амлодипина/гидрохлортиазида/валсартана во время беременности. На основе полученных данных не рекомендуется использовать амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид в течение первого триместра, препарат противопоказан во втором и третьем триместре беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученной младенцем, оценивается с интерквартильным размахом 3-7%, с максимумом 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. Отсутствует информация о применении валсартана ив период кормления грудью. Гидрохлортиазид выделяется в грудное молоко в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах, вызывающих интенсивный диурез, могут подавлять выработку молока. Применение амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида в период кормления грудью не рекомендуется. Если амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид используется в период кормления грудью, дозы должны быть как можно ниже. Предпочтительны альтернативные методы лечения с улучшенными профилями безопасности в период кормления грудью, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Отсутствуют какие-либо клинические исследования репродуктивной функции в отношении

амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида.

Валсартан

Валсартан не оказал какого-либо неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию самцов и самок крысы при использовании пероральных доз до 200 мг/кг/сут. Данная доза в 6 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека, выраженную в мг/м² (расчеты основываются на пероральной дозе, составляющей 320 мг/сут, и массе тела пациента 60 кг).

Амлодипин

Были зарегистрированы обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Недостаточно клинических данных в отношении потенциального влияния амлодипина на репродуктивную функцию. В одном исследовании на крысах было установлено нежелательное влияние на репродуктивную функцию самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует принимать во внимание, что при приеме комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид возможно внезапное возникновение головокружения или усталости.

Амлодипин может оказывать влияние легкой или умеренной степени на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Если у пациентов, принимающих амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид, отмечается головокружение, головная боль, усталость или тошнота, то способность к быстрому реагированию может быть нарушена.

4.8 Нежелательные реакции

Профиль безопасности амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида, представленный ниже, основан на клинических исследованиях, проведенных в отношении амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида, а также на известном профиле безопасности отдельных компонентов амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид.

Краткое описание профиля безопасности

Безопасность амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида была оценена при его приеме в максимальной дозе 10 мг/320 мг/25 мг в ходе проведения одного контролируемого краткосрочного (в течение 8 недель) клинического исследования с участием 2271 пациента, 582 из которых получали валсартан в сочетании с амлодипином и гидрохлортиазидом. Нежелательные реакции, как правило, имели легкий и преходящий характер и лишь в редких случаях требовали прекращения терапии. В данном активном контролируемом клиническом исследовании наиболее частыми причинами прекращения терапии амлодипин/валсартаном/гидрохлортиазидом являлось появление головокружения и развитие гипотензии (0,7%).

В ходе проведения 8-недельного контролируемого клинического исследования не отмечалось новых значимых или неожиданных нежелательных реакций при проведении тройной терапии по сравнению с известными эффектами компонентов при проведении монотерапии или двойной терапии.

При проведении 8-недельного контролируемого клинического исследования изменения лабораторных показателей, наблюдаемые при приеме комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид, были незначительными и соответствовали фармакологиче-

скому механизму действия монотерапевтических агентов. Присутствие валсартана в тройной комбинации ослабило гипокалисемический эффект гидрохлортиазида.

НД РБ
9390 - 2025

Сводная таблица нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции, перечисленные по СОК системы MedDRA и частоте случаев, касаются комбинированного препарата амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид и амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида по отдельности. Очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$); частота неизвестна (по имеющимся данным частота не установлена)

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота			
		Амлодипин/валсартан /гидрохлортиазид	Амлодипин	Валсартан	Гидрохлортиазид
Новообразования доброкачественные, злокачественные и не-уточненные (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)*				Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз, недостаточность костного мозга		—	—	Очень редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	—	—	Неизвестно	—
	Гемолитическая анемия	—	—	—	Очень редко
	Лейкопения	—	Очень редко	—	Очень редко
	Нейтропения	—	—	Неизвестно	—
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой	—	Очень редко	Неизвестно	Редко
	Апластическая анемия	—	—	—	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	—	Очень редко	Неизвестно	Очень редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Нечасто	—	—	—
	Гиперкальциемия	Нечасто	—	—	Редко
	Гипергликемия	—	Очень редко	—	Редко
	Гиперлипидемия	Нечасто	—	—	—
	Гиперурикемия	Нечасто	—	—	Часто
	Гипохлоремический алкалоз	—	—	—	Очень редко
	Гипокалисемия	Часто	—	—	Очень часто
	Гипомагниемия	—	—	—	Часто
	Гипонатриемия	Нечасто	—	—	Часто
	Ухудшение диабетического метаболического состояния	—	—	—	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 движений	Нечасто	—	—	—
	Головокружение	Часто	Часто	—	Редко
	Постуральное головокружение, головокружение в связи с выполняемыми физическими упражнениями	Нечасто	—	—	—
	Дисгевзия	Нечасто	Нечасто	—	—
	Экстрапирамидный синдром	—	Неизвестно	—	—

	Головная боль	Часто	Часто	Редко
	Гипертензия	—	Очень редко	—
	Летаргия	Нечасто	93-90	- 2025
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	Редко
	Периферическая невропатия, невропатия	Нечасто	Очень редко	—
	Сонливость	Нечасто	Часто	—
	Обморочное состояние	Нечасто	Нечасто	—
	Тремор	—	Нечасто	—
	Ослабление ощущений	—	Нечасто	—
Нарушения со стороны органа зрения	Острая закрытоугольная глаукома	—	—	Неизвестно
	Расстройство зрения	—	Нечасто	—
	Нарушение зрения	Нечасто	Нечасто	Редко
	Хориоидальный выпот	—	—	Неизвестно
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Тиннит	—	Нечасто	—
	Вертиго	Нечасто	—	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Пальпитация	—	Часто	—
	Тахикардия	Нечасто	—	—
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию)	—	Очень редко	Редко
	Инфаркт миокарда	—	Очень редко	—
Нарушения со стороны сосудов	Приливы жара	—	Часто	—
	Гипотензия	Часто	Нечасто	—
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	—	Часто
	Флебит, тромбофлебит	Нечасто	—	—
	Васкулит	—	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Затрудненное дыхание	Нечасто	Нечасто	—
	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4)	—	—	Очень редко
	Дыхательная недостаточность, отек легких, пневмония	—	—	Очень редко
	Ринит	—	Нечасто	—
	Раздражение горла	Нечасто	—	—
	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4)	—	—	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Дискомфорт в животе, боль в верхней части живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Неприятный запах изо рта	Нечасто	—	—
	Изменение ритма опорожнения кишечника	—	Нечасто	—
	Запор	—	—	Редко
	Снижение аппетита	—	—	Часто
	Диарея	Нечасто	Нечасто	Редко
	Сухость слизистой оболочки рта	Нечасто	Нечасто	—
	Диспепсия	Часто	Нечасто	—
	Гастрит	—	Очень редко	—
	Гипертрофический гингивит	—	Очень редко	—
	Тошнота	Нечасто	Часто	Часто
	Панкреатит	—	Очень редко	Очень редко
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Лигионевротический отек	—	Очень ред-	—

	кишечника			ко	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени, в том числе повышение уровня билирубина в крови		Очень редко***	Неизвестно	
	Гепатит		Очень редко	—	—
	Внутрипеченочный холестаза, желтуха		Очень редко	—	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция		Нечасто	—	—
	Ангioneвротический отек		Очень редко	Неизвестно	—
	Буллезный дерматит		—	Неизвестно	—
	Кожные реакции, схожие с красной волчанкой, реактивация кожной красной волчанки		—	—	Очень редко
	Многоформная эритема		Очень редко	—	Неизвестно
	Экзантема		Нечасто	—	—
	Гипергидроз	Нечасто	Нечасто	—	—
	Реакция фоточувствительности**	—	Очень редко	—	Редко
	Зуд	Нечасто	Нечасто	Неизвестно	—
	Пурпура		Нечасто	—	Редко
	Сыпь		Нечасто	Неизвестно	Часто
	Изменение цвета кожи		Нечасто	—	—
	Крапивница и другие формы сыпи		Очень редко	—	Часто
	Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз		Неизвестно	—	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	—	—
	Отек суставов	Нечасто	—	—	—
	Мышечный спазм	Нечасто	Нечасто	—	Неизвестно
	Мышечная слабость	Нечасто	—	—	—
	Миалгия	Нечасто	Нечасто	Неизвестно	—
	Боль в конечностях	Нечасто	—	—	—
	Отек лодыжки		Часто	—	—
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Повышенный уровень креатинина в крови	Нечасто	—	Неизвестно	—
	Нарушение процесса мочеиспускания		Нечасто	—	—
	Никтурия		Нечасто	—	—
	Поллакиурия	Часто	Нечасто	—	—
	Нарушение функции почек		—	—	Неизвестно
	Острая почечная недостаточность	Нечасто	—	—	Неизвестно
	Почечная недостаточность и нарушение функции почек		—	Неизвестно	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	—	Неизвестно
	Дискомфорт, недомогание	Нечасто	Нечасто	—	—
	Патологическая усталость	Часто	Часто	Нечасто	—
	Боль в груди несердечной этиологии	Нечасто	Нечасто	—	—

Лабораторные и инструментальные данные	Периферический отек	Часто	Часто	НД РБ	—
	Боль	—	Нечасто	—	—
	Повышение температуры тела	—	—	9390 - 2025	Неизвестно
	Повышение уровня липидов	—	—	—	Очень часто
	Повышенный уровень азота мочевины в крови	Нечасто	—	—	—
	Повышенный уровень мочевой кислоты в крови	Нечасто	—	—	—
	Гликозурия	—	—	—	Редко
	Сниженный уровень калия	Нечасто	—	—	—
	Повышенный уровень калия в крови	—	—	Неизвестно	—
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто	—	—
	Снижение массы тела	—	Нечасто	—	—

** Смотрите раздел 4.4. Фоточувствительность

*** В основном соответствует развитию холестаза

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований между гидрохлортиазидом и НМРК была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь (см. раздел 4.4. и 5.1)

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

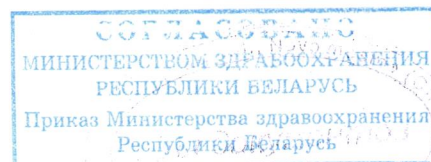
Отсутствует опыт передозировки амлодипином/валсартаном/гидрохлортиазидом. Основным симптомом передозировки валсартаном является выраженная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипином может привести к развитию чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к развитию рефлекторной тахикардии. Сообщали о случаях выраженной и потенциально длительной системной гипотензии, включая шок с летальным исходом, в связи с приемом амлодипина.

Редко сообщалось о не кардиогенном отеке легких вследствие передозировки амлодипином, который может проявляться с отсроченным началом (через 24 – 48 часов после приема внутрь) и требовать искусственной вентилиации легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть преципитирующими факторами.

Терапия

Амлодипин/Валсартан/Гидрохлортиазид

Клинически значимая гипотензия, связанная с передозировкой амлодипином/валсартаном/гидрохлортиазидом, требует активной поддержки сердечно-сосудистой си-



стемы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, возвышенное положение конечностей, контроль объема циркулирующей жидкости и мочеиспускания. Вазоконстриктор может применяться для восстановления тонуса сосудов и артериального давления, при условии, что отсутствуют противопоказания к его применению. Внутривенное введение кальция глюконата может быть полезным для устранения последствий блокады кальциевых каналов.

9390 - 2025

Амлодипин

В случае недавнего проглатывания амлодипина можно рассмотреть возможность вызова рвоты или промывания желудка. Было установлено, что введение активированного угля здоровым добровольцам сразу или в течение двух часов после приема амлодипина значительно снижает всасывание амлодипина.

Маловероятно, что амлодипин будет выведен из организма с помощью гемодиализа.

Валсартан

Маловероятно, что валсартан будет выведен из организма с помощью гемодиализа.

Гидрохлортиазид

Передозировка гидрохлортиазида ассоциируется с электролитными расстройствами (гипокалиемия, гипохлоремия) и гиповолемией в результате избыточного диуреза. Наиболее частыми признаками и симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечным спазмам и/или усилению сердечной аритмии, связанной с сопутствующим применением сердечных гликозидов или некоторых антиаритмических лекарственных препаратов.

Степень выведения гидрохлортиазида с помощью гемодиализа не установлена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации со средствами. Код АТС: C09DX01.

Механизм действия

Ко-Валодип включает в себя три антигипертензивных соединения с дополнительными механизмами контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, а валсартан относится к классу антагонистов ангиотензина II, гидрохлортиазид - к классу тиазидных диуретиков. Комбинация данных веществ обладает аддитивным антигипертензивным действием.

Амлодипин/Валсартан/Гидрохлортиазид

Клиническая эффективность и безопасность

Изучили эффективность амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида при проведении двойного, слепого, активного, контролируемого исследования с участием пациентов с артериальной гипертензией. В общей сложности 2271 пациент с артериальной гипертензией от средней до тяжелой степени (среднее исходное систолическое/диастолическое артериальное давление составляло 170/107 мм рт.ст.) получал лечение амлодипином/валсартаном/гидрохлортиазидом 10 мг/320 мг/25 мг, валсартаном/гидрохлортиазидом 320 мг/25 мг, амлодипином/валсартаном 10 мг/320 мг или гидрохлортиазидом/амлодипином 25 мг/10 мг. В начале исследования пациентам назначили более низкие дозы комбинации препаратов, затем дозы титровали до полной дозы на 2-й неделе лечения.

9390-2025

На 8-й неделе среднее систолическое/диастолическое артериальное давление снизилось на 39,7/24,7 мм рт.ст. при приеме амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида, на 32,0/19,7 мм рт.ст. - при приеме валсартана/гидрохлортиазида, на 33,5/21,5 мм рт.ст. - при приеме амлодипина/валсартана и на 31,5/19,5 мм рт.ст. - при приеме амлодипина/гидрохлортиазида. Тройная комбинированная терапия была эффективнее каждой из двойных комбинированных терапий по снижению диастолического и систолического артериального давления. Систолическое/диастолическое артериальное давление при применении амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида снизилось на 7,6/5,0 мм рт.ст., что больше, чем снижение на 6,2/3,3 мм рт.ст. при приеме амлодипина/валсартана и на 8,2/5,3 мм рт.ст. - при приеме амлодипина/гидрохлортиазида. Эффект полного снижения артериального давления достигался через 2 недели приема максимальной дозы амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида. У большего количества пациентов был достигнут контроль артериального давления ($< 140/90$ мм рт.ст.) при приеме амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида (71%) по сравнению с применением каждой из трех комбинированных терапий (45-54%) ($p < 0,0001$).

В подгруппе, которая включала 283 пациента, где контролировали артериальное давление амбулаторно, отмечалось клинически и статистически достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления в течение 24 часов при приеме тройной комбинации по сравнению с приемом валсартана/гидрохлортиазида, валсартана/амлодипина и гидрохлортиазида/амлодипина.

Амлодипин

Механизм действия

Компонент амлодипин препарата амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в сердечную и сосудистую гладкую мышцу. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксantным воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, что вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления.

Фармакодинамические эффекты

Экспериментальные данные позволяют предположить, что амлодипин связывается с участками связывания для дигидропиридинов и для недигидропиридинов. Сократительные процессы сердечной мышцы и гладкой мускулатуры сосудов зависят от перемещения внеклеточного кальция в клетки через определенные ионные каналы.

После введения терапевтических доз препарата пациентам с гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, что приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается значительным изменением частоты сердечных сокращений или уровня катехоламинов в плазме при длительном приеме препарата.

Концентрация в плазме коррелирует с оказываемым эффектом как у молодых, так и у пожилых пациентов.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек терапевтические дозы амлодипина привели к снижению сосудистого сопротивления почек, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективному потоку кровотока почек без изменения фракции фильтрации или протеинурии.

Как и в случае применения других блокаторов кальциевых каналов, гемодинамические измерения сердечной функции в состоянии покоя и во время выполнения физических упражнений (или стимуляции) у пациентов с нормальной функцией желудочка, получавших амлодипин, продемонстрировали небольшое увеличение сердечного индекса без значительного влияния на dP/dt , или на конечное диастолическое давление, или объем левого желудочка. При проведении гемодинамических исследований установили, что амлодипин не связан с отрицатель-

ным инотропным действием при введении в терапевтических дозах интактным животным и пациентам, а также пациентам при совместном введении с бета-блокаторами.

НД РБ

9390 - 2025

Амлодипин не изменяет синоатриальную узловую функцию или атриовентрикулярную проводимость у интактных животных или пациентов. В клинических исследованиях, в которых амлодипин вводили в сочетании с бета-блокаторами пациентам с гипертензией или стенокардией, не наблюдалось нежелательного воздействия на электрокардиографические параметры.

Изучили действие амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным заболеванием коронарной артерии.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение у пациентов с гипертензией

Было проведено рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием «Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия для предотвращения сердечного приступа» (ALLHAT) для сравнения более новых методов лечения: при приеме амлодипина 2,5-10 мг / день (блокаторы кальциевых каналов) или лизиноприла 10-40 мг / день (ингибиторы АПФ) в качестве терапии первой линии по сравнению с терапией тиазидными диуретиками, хлорталидоном 12,5-25 мг / день при гипертензии легкой и умеренной степени.

В общей сложности 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы в группы лечения, проводилось их наблюдение в среднем в течение 4,9 лет. У пациентов отмечался по крайней мере один дополнительный фактор риска развития ишемической болезни сердца, в том числе: инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе (> 6 месяцев до включения в исследование) или наличие других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (в целом 51,5%), сахарного диабета 2 типа (36,1%), высокий уровень липопротеинов - холестерина < 35 мг / дл или < 0,906 ммоль / л (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная на основе описания электрокардиограммы или при выполнении эхокардиографии (20,9%), являлись активными курильщиками (21,9%).

Первичной конечной точкой являлась летальная ишемическая болезнь сердца или нелетальный инфаркт миокарда. Не наблюдалось значительной разницы в первичной конечной точке между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона: отношение риска (ОР) 0,98, ДИ 95% (0,90-1,07) $p = 0,65$. Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (компонент комбинированной конечной точки развития сердечно-сосудистых заболеваний) была значительно выше в группе приема амлодипина по сравнению с группой приема хлорталидона (10,2% против 7,7%, ОР 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$). Тем не менее, не наблюдалось значительной разницы в уровне смертности по любой причине между группами проведения терапии на основе амлодипина и проведения терапии на основе хлорталидона: ОР 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Валсартан

Механизм действия

Валсартан представляет собой сильнодействующий и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (Ang II), активный при пероральном применении. Он селективно воздействует на рецепторы подтипа AT₁, которые отвечают за известные эффекты ангиотензина II.

Клиническая эффективность и безопасность

Введение валсартана пациентам с гипертензией приводит к снижению артериального давления без какого-либо влияния на частоту пульса.

У большинства пациентов после введения однократной пероральной дозы антигипертензивное действие препарата наступает в течение 2 часов, а максимальное снижение артериального

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

давления достигается спустя 4–6 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов после введения дозы препарата. При приеме повторной дозы максимальное снижение артериального давления при любой дозе обычно достигается в течение 2–4 недель и сохраняется при проведении длительной терапии.

НД.РБ
9390 - 2025

Гидрохлортиазид

Механизм действия

Тиазидные диуретики оказывают воздействие преимущественно на почечный дистальный извитый канал. Установили, что в коре почки имеется высокоаффинный рецептор в качестве основного участка связывания тиазидного диуретического действия и ингибирования транспортировки NaCl в дистальных извитых каналах. Способ воздействия гидрохлортиазида заключается в ингибировании Na⁺Cl⁻ симпортера путем конкуренции Cl⁻ участка, что оказывает влияние на механизмы реабсорбции электролита: непосредственно увеличивается экскреция натрия и хлорида примерно в равной степени, и косвенно уменьшается объем плазмы с последующим увеличением активности ренина плазмы, секреции альдостерона и снижением уровня калия в моче, а также снижением уровня калия в сыворотке.

Популяция пациентов детского возраста

Европейское агентство лекарственных препаратов дало отсрочку на обязательное предоставление результатов исследований применения валсартана/амлодипина/гидрохлортиазида во всех подгруппах пациентов детского возраста с первичной артериальной гипертензией (см. раздел 4.2 для более подробной информации о применении препарата пациентами детского возраста).

Другие препараты: двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В рамках двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial [продолжающееся международное исследование, направленное на сравнение телмисартана в виде монотерапии и в комбинации с рамиприлом с учетом конечной точки]) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes [исследование нефропатии при сахарном диабете, проводимое Министерством по делам ветеранов])) проводилось изучение применения комбинации из ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, анамнез которых включал сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2-го типа, сопровождающийся признаками ишемического поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

В данных исследованиях не было продемонстрировано какое-либо значительное благоприятное воздействие на почечные и (или) сердечно-сосудистые исходы и показатель смертности, при этом наблюдался более высокий риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и (или) гипотензии по сравнению с монотерапией. Данные результаты также являются значимыми для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, учитывая их схожие фармакодинамические свойства.

Не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4).

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints [исследование применения алискирена при сахарном диабете с использованием конечных точек в виде сердечно-сосудистого и почечного заболевания]) было направлено на изучение пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также с хроническим заболеванием почек и (или) сердечно-сосудистым заболеванием, либо с

8390 2025

двумя заболеваниями сразу. Исследование было завершено досрочно ввиду повышенного риска возникновения неблагоприятных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения и инсульт наблюдались чаще (в количественном отношении) в группе, получавшей алискирен, по сравнению с группой, получавшей плацебо, при этом нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), наблюдались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе, получавшей плацебо.

Немеланомный рак кожи: на основании данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы, в контрольной группе из 1430833 и 172462 случаев, соответственно. Применение высоких доз гидрохлортиазида (суммарная доза ≥ 50000 мг) характеризовалось следующим скорректированным отношением шансов 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. При базальноклеточной карциноме и плоскоклеточной карциноме наблюдалась выраженная кумулятивная зависимость доза-эффект. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы (плоскоклеточной карциномой) и воздействием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы соответствовали 63067 случаям в контрольной группе. (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Кумулятивная зависимость доза-эффект была продемонстрирована посредством скорректированного отношения шансов, которое составляло 2.1 (95% ДИ: 1,7-2,6). Показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз гидрохлортиазида (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении наиболее высоких кумулятивных доз препарата (~ 100000 мг) (см. также раздел 4.4).

5.2 Фармакокинетические свойства

Линейность

Амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид имеют линейную фармакокинетику.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

После перорального введения амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида нормальным здоровым взрослым людям пиковая концентрация амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида в плазме достигается через 6-8 часов, 3 часа и 2 часа, соответственно. Скорость и степень всасывания амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида в фиксированной комбинации соответствуют показателям отдельных лекарственных форм.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Амлодипин

Абсорбция

После перорального введения терапевтических доз амлодипина в отдельности пиковая концентрация амлодипина в плазме достигается через 6-12 часов. Была рассчитана абсолютная биодоступность и составила 64% - 80%. Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Распределение

Объем распределения составляет 21 л/кг. При проведении исследований *in vitro* амлодипина установили, что примерно 97,5% препарата в кровотоке связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Амлодипин обширно (приблизительно на 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Элиминация

Выведение амлодипина из плазмы проходит в два этапа с конечным периодом полувыведения примерно от 30 до 50 часов. Устойчивый уровень в плазме крови достигается после непре-

рывного применения препарата в течение 7-8 дней. Десять процентов исходного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

9390 - 2025

Валсартан

Абсорбция

После перорального приема только одного валсартана пиковая концентрация лекарственного препарата в плазме достигается через 2-4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. Употребление пищи обуславливает снижение экспозиции валсартана (о чем свидетельствует показатель AUC) приблизительно на 40 % и максимальной концентрации валсартана в плазме крови (C_{max}) приблизительно на 50 %, хотя спустя приблизительно 8 часов после введения дозы концентрации валсартана в плазме крови являются аналогичными в группе, получавшей препарат после еды, и в группе, получавшей препарат натощак. Тем не менее, подобное снижение показателя AUC не сопровождается каким-либо клинически значимым снижением терапевтического эффекта, в связи с чем применение валсартана можно осуществлять независимо от приема пищи.

Распределение

Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет приблизительно 17 литров; данный показатель свидетельствует о том, что валсартан не распределяется в ткани в значительной степени. Валсартан активно связывается с белками сыворотки крови (94-97 %), главным образом, сывороточным альбумином.

Биотрансформация

Валсартан не биотрансформируется в значительной степени, поскольку лишь 20 % дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит был обнаружен в плазме крови в низкой концентрации (менее 10 % значения AUC валсартана). Данный метаболит является фармакологически неактивным.

Элиминация

Валсартан демонстрирует мультиэкспоненциальную кинетику распада ($t_{1/2\alpha} < 1$ ч, $t_{1/2\beta}$ приблизительно 9 ч). Валсартан выводится преимущественно с фекалиями (около 83 % введенной дозы), а также с мочой (приблизительно 13 % введенной дозы), главным образом, в неизмененном виде. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет приблизительно 2 л/ч, а его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (приблизительно 30 % общего клиренса). Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

Гидрохлортиазид

Абсорбция

Гидрохлортиазид после перорального приема всасывается быстро (T_{max} составляет около 2 часов). Увеличение среднего значения AUC является линейным и пропорциональным дозе препарата в заданном диапазоне терапевтических доз.

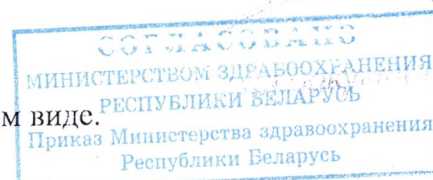
Установлено, что прием пищи оказывает небольшое клиническое значение на степень всасывания гидрохлортиазида. Абсолютная биодоступность гидрохлортиазида составляет 70% после перорального приема.

Распределение

Видимый объем распределения составляет 4-8 л / кг. Гидрохлортиазид в кровотоке связывается с белками в плазме крови (40-70%), в основном, с альбумином. Гидрохлортиазид также накапливается в эритроцитах, его содержание в эритроцитах примерно в 3 раза превышает содержание в плазме.

Биотрансформация

Гидрохлортиазид выводится преимущественно в неизменном виде.



Элиминация

Гидрохлортиазид выводится из плазмы с периодом полураспада в среднем от 6 до 15 часов в терминальной стадии выведения. При приеме повторных доз не наблюдается изменений в кинетике гидрохлортиазида, накопление препарата является минимальным при его приеме один раз в день. Более 95% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Почечный клиренс состоит из фазы пассивной фильтрации и активной секреции в почечные каналы.

Особые группы пациентов

Дети (до 18 лет)

Отсутствуют фармакокинетические данные для педиатрической популяции.

Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

Время достижения пиковой концентрации амлодипина в плазме одинаково у молодых и пожилых пациентов. У пожилых пациентов клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, приводит к увеличению площади под кривой (AUC) и периода полувыведения. Средняя системная площадь под кривой валсартана выше на 70% у пожилых людей, чем у молодых пациентов, поэтому следует соблюдать осторожность при увеличении дозировки препарата.

Системное воздействие валсартана слегка повышено у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, но это не имело какой-либо клинической значимости.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что системный клиренс гидрохлортиазида снижается как у здоровых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

Поскольку указанные три компонента одинаково хорошо переносятся молодыми и пожилыми пациентами, рекомендуются обычные схемы дозирования препарата (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Фармакокинетика амлодипина существенно не зависит от нарушения функции почек. Как и ожидалось для субстанции, почечный клиренс которой составляет лишь 30 % от общего плазменного клиренса, не наблюдалась какая-либо взаимосвязь между функцией почек и уровнем системной экспозиции валсартана.

Поэтому пациенты с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести могут получать обычную начальную дозу препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

В случае нарушения функции почек средний пиковый уровень в плазме и значения AUC гидрохлортиазида увеличиваются, а скорость выведения с мочой снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени наблюдается увеличение AUC гидрохлортиазида в 3 раза. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени наблюдалось 8-кратное увеличение AUC. Амлодипин / валсартан / гидрохлортиазид противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени, анурией или которые проходят диализ (см. раздел 4.3).

Нарушение функции печени

Имеются ограниченные клинические данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снизился, в результате чего AUC увеличился примерно на 40–60%. В среднем, у пациентов с хроническим заболеванием печени легкой и средней степени (согласно значениям AUC) воздействие валсартана будет в два раза больше, чем у здоровых добровольцев (сгруппированных по возрасту, полу и массе тела). По причине присутствия компонента валсартан препарат амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид противопоказан пациентам с нарушениями функции печени (см. разделы 4.2 и 4.3).

5.3 Данные доклинической безопасности

Амлодипин/Валсартан/Гидрохлортиазид

При проведении различных доклинических исследований безопасности на нескольких видах животных в отношении амлодипина, валсартана, гидрохлортиазида, валсартана/гидрохлортиазида, амлодипина/валсартана и амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида не было выявлено признаков системной токсичности или поражения органов-мишеней, которые могли бы оказать отрицательное влияние на организм при приеме амлодипина/валсартана/гидрохлортиазида человеком.

Провели доклинические исследования безопасности продолжительностью до 13 недель на крысах, которым вводили амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид. Прием комбинации привел к ожидаемому снижению параметров эритроцитов (эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и ретикулоцитов), увеличению уровня мочевины в сыворотке, увеличению уровня креатинина в сыворотке, увеличению уровня калия в сыворотке, развитию юктагломерулярной гиперплазии почек и очаговой эрозии в железистом желудке у крыс. Все данные изменения являлись обратимыми после 4-недельного периода восстановления и считались преувеличенными фармакологическими эффектами.

Не была изучена генотоксичность или канцерогенность комбинации амлодипина / валсартана / гидрохлортиазида, так как отсутствуют доказательства какого-либо взаимодействия между указанными субстанциями, которые присутствуют на рынке в течение длительного времени. Однако амлодипин и валсартан были изучены отдельно на генотоксичность и канцерогенность. Результаты испытаний являются отрицательными.

Амлодипин

Репродуктивная токсикология

При проведении исследований репродуктивного периода на крысах и мышках было установлено удлинение периода беременности, удлинение продолжительности родов и снижение выживаемости потомства при введении препарата в дозировке, примерно в 50 раз превышающей максимальную рекомендованную дозировку для людей на основе мг / кг.

Снижение репродуктивной функции

Не наблюдалось влияния на репродуктивную функцию крыс, получавших амлодипин (у самцов в течение 64 дней и у самок в течение 14 дней до спаривания) в дозировке до 10 мг / кг / день (8-кратная* максимальная рекомендуемая доза для человека 10 мг на мг / м²). В ходе проведения другого исследования на крысах, в котором самцам крыс вводили амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозировке, сопоставимой с дозой для человека в пересчете на мг / кг, установили снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также снижение плотности сперматозоидов и количества зрелых сперматид и фолликулярных клеток яичка.

Канцерогенез, мутагенез

При изучении крыс и мышей, которым вводили амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрации, рассчитанной для получения ежедневной дозы 0,5, 1,25 и 2,5 мг / кг / день, не установили каких-либо признаков канцерогенности. Максимальная доза (для мышей, для крыс - в два раза выше* максимальной рекомендуемой клинической дозы 10 мг на мг / м²) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

При проведении исследований мутагенности не было выявлено эффектов, связанных с лекарственным препаратом на генном уровне или на уровне хромосом.

* Исходя из массы пациента 50 кг

Валсартан

Неклинические данные не показывают особой опасности для людей на основе обычных ис-

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

исследований фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, гепатотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для размножения и развития.

НД РБ

9390 - 2025

У крыс в результате введения препарата в дозах, токсичных для материнского организма (600 мг/кг/сут.), в течение последних дней периода беременности и лактации наблюдались более низкий показатель выживаемости и прироста массы тела, а также задержка развития (отлипание ушной раковины и открытие ушного канала) у потомства (см. раздел 4.6). Данные дозы, использовавшиеся у крыс (600 мг/кг/сут.), приблизительно в 18 раз превышают максимальную рекомендованную дозу для человека, выраженную в мг/м² (расчеты основываются на пероральной дозе, составляющей 320 мг/сут., и массе тела пациента, составляющей 60 кг).

В доклинических исследованиях безопасности высокие дозы валсартана (200–600 мг/кг массы тела), вводившиеся крысам, обусловили снижение показателей красных кровяных телец (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), при этом наблюдались признаки изменения почечной гемодинамики (несколько повышенный уровень мочевины в плазме крови, а также гиперплазия почечных канальцев и базофилия у самцов). Данные дозы, использовавшиеся у крыс (200 и 600 мг/кг/сут.), приблизительно в 6 и 18 раз превышают максимальную рекомендованную дозу для человека, выраженную в мг/м² (расчеты основываются на пероральной дозе, составляющей 320 мг/сут., и массе тела пациента, составляющей 60 кг).

При использовании аналогичных доз у игрунок изменения были подобными, хотя и носили более тяжелую степень выраженности; в особенности это касается почек, изменения в которых достигли состояния нефропатии, включавшей повышенные уровни мочевины и креатинина.

У обоих видов также наблюдалась гипертрофия почечных юктагломерулярных клеток. Полагалось, что все изменения были обусловлены фармакологическим действием валсартана, который вызывает длительную гипотензию, особенно у игрунок. Считается, что гипертрофия почечных юктагломерулярных клеток не имеет какой-либо значимости при использовании терапевтических доз валсартана у человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Магния стеарат

Кроскармеллоза натрия

Повидон K25

Диоксид кремния коллоидный безводный

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

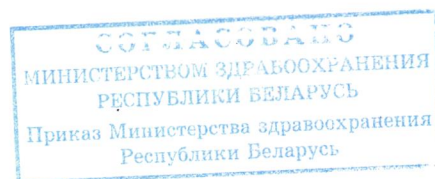
Титана диоксид, E171

Тальк

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг/12,5 мг дополнительно содержат оксид железа красный, E172.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг/25 мг дополнительно содержат оксид железа желтый, E172.

6.2 Несовместимость



Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/АI/ПВХ/алюминиевая фольга).
3 или 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной коробке.
14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/АI/ПВХ/алюминиевая фольга).
2 или 4 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«КРКА, д.д., Ново место», Шмарьепка цеста 6, 8501, Ново место, Словения

7.1 Представителя держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу: Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.

