

## Ко-Эксфорж



### Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Амлодипин](#)
- [Валсартан](#)
- [Гидрохлоротиазид](#)

### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексе](#) [Горздрав](#) [Столички](#)  
[Госреестр](#)<sup>МНН</sup> [МНН](#) [МНН](#) [МНН](#) [Википедия](#)<sup>МНН</sup> [МНН](#) [МНН](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с тиснением "NVR" на одной стороне и "VCL" - на другой.

	<b>1 таб.</b>
амлодипина безилат	6.94 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

**Состав пленочной оболочки:** гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол, тальк.

- 7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
- 7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
- 7 шт. - блистеры (18) - пачки картонные.
- 14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
- 14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
- 14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
- 14 шт. - блистеры (7) - пачки картонные.
- 14 шт. - блистеры (14) - пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** бледно-желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с тиснением "NVR" на одной стороне и "VDL" - на другой.

	<b>1 таб.</b>
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

**Состав пленочной оболочки:** гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172).

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.  
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.  
7 шт. - блистеры (18) - пачки картонные.  
14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.  
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.  
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.  
14 шт. - блистеры (7) - пачки картонные.  
14 шт. - блистеры (14) - пачки картонные.

## Фармакологические свойства:

### Фармакодинамика

Ко-Эксфорж является комбинацией трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля АД: амлодипина (производное дигидропиридина) - блокатора медленных кальциевых каналов, валсартана - антагониста рецепторов ангиотензина II (АТII) и гидрохлоротиазида - тиазидного диуретика. Комбинация этих компонентов приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом в отдельности.

### Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Ко-Эксфорж, 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 ОПСС и снижение АД.

Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается как с дигидропиридиновыми, так и с недигидропиридиновыми рецепторами. Сокращение кардиомиоцитов и миоцитов стенок сосудов происходит благодаря попаданию в них ионов кальция через кальциевые каналы.

После приема в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, приводящее к снижению АД (в положении больного "лежа" и "стоя"). Снижение АД не сопровождается существенным изменением ЧСС и активности катехоламинов при длительном применении.

Концентрации препарата в плазме крови коррелируют с терапевтическим ответом, как у молодых, так и у пожилых пациентов.

При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного кровотока плазмы без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

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

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла и не влияет на AV-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.

В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с хронической сердечной недостаточностью (III и IV функционального класса по классификации NYHA) неишемической этиологии, при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты развития отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения хронической сердечной недостаточности по сравнению с плацебо.

*Риск инфаркта миокарда или увеличения тяжести течения стенокардии:* редко в начале терапии блокаторами медленных кальциевых каналов или при увеличении их дозы (особенно у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тяжелым обструктивным заболеванием коронарных артерий), возникало увеличение частоты, длительности и тяжести приступов стенокардии или развивался острый инфаркт миокарда. Аритмия (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий) также была отмечена при применении блокаторов медленных кальциевых каналов. Эти нежелательные явления было невозможно дифференцировать от естественного течения заболеваний.

### Валсартан

Валсартан - активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT<sub>1</sub>, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады AT<sub>1</sub>-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT<sub>2</sub>-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT<sub>1</sub>-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT<sub>1</sub>-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT<sub>1</sub> примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT<sub>2</sub>.

Валсартан не ингибирует АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. Т.к. при применении антагонистов ангиотензина II не происходит ингибирование АПФ и накопление 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 больных, получавших валсартан (у 2.6% пациентов, получавших валсартан, и у 7.9% - получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании, включавшем больных, 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 больных, 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 больных с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением ЧСС.

Антигипертензивный эффект проявляется в течение 2 ч у большинства больных после однократного приема валсартана внутрь. Максимальное снижение АД развивается через 4-6 ч. После приема валсартана длительность антигипертензивного эффекта сохраняется более 24 ч. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы 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 (II-IV функционального класса по классификации NYHA) приводит к значительному снижению числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (что особенно выражено у больных, не получающих ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы). При приеме валсартана у пациентов с левожелудочковой недостаточностью (со стабильными показателями гемодинамики) или с нарушением функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности.

### **Гидрохлоротиазид**

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

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида характеризуются линейностью.

### **Амлодипин**

#### *Всасывание*

После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах C<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

#### *Распределение*

V<sub>d</sub> составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97.5% циркулирующего препарата 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 T<sub>1/2</sub> приблизительно от 30 до 50 ч. C<sub>ss</sub> 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 ч. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%.

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ( $T_{1/2\alpha} < 1$  ч и  $T_{1/2\beta}$  около 9 ч). При приеме с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению AUC) на 40% и  $C_{\max}$  в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 ч после приема препарата 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*

$V_d$  валсартана в равновесном состоянии после в/в 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 ( $T_{1/2\alpha} < 1$  ч и  $T_{1/2\beta}$  около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизменном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). После в/в введения, плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0.62 л/ч (около 30% общего клиренса).  $T_{1/2}$  составляет 6 ч.

## **Гидрохлортиазид**

### *Всасывание*

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

### *Распределение*

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

### *Метаболизм*

Гидрохлортиазид выводится в неизменном виде.

### *Выведение*

$T_{1/2}$  конечной фазы составляет 6-15 ч. При повторном применении препарата кинетика гидрохлортиазида не изменяется, при назначении препарата 1 раз/сут накопление препарата минимально.

Более 95% абсорбированной дозы гидрохлортиазида выводится в неизменном виде почками с мочой.

## **Амлодипин+валсартан+гидрохлортиазид**

После приема внутрь препарата Ко-Эксфорж  $C_{\max}$  амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида достигаются через 6-8, 3 и 2 ч соответственно. Скорость и степень абсорбции Ко-Эксфоржа эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

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

Время достижения  $C_{\max}$  амлодипина в плазме крови у молодых и пожилых пациентов одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и  $T_{1/2}$ . У больных пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выраженным, чем у больных молодого

возраста, однако, это не было клинически значимым. Имеются ограниченные данные о снижении системного клиренса гидрохлоротиазида у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с артериальной гипертензией) по сравнению с молодыми пациентами.

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются. Не выявлено корреляции между функцией почек (КК) и системной экспозицией валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

При наличии почечной недостаточности средние пики концентрации в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести  $T_{1/2}$  увеличивается практически вдвое. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин). Препарат Ко-Эксфорж противопоказан к применению у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), анурией, и должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (> 30 мл/мин, но < 90 мл/мин). Однако поскольку выведение гидрохлоротиазида происходит в основном почками, нарушение функции почек может оказывать значительное влияние на фармакокинетику гидрохлоротиазида.

Пациенты с нарушениями функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60%. В среднем, у пациентов с нарушениями печени с легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени биодоступность (по AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на кинетику гидрохлоротиазида, коррекции его дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется. Препарат Ко-Эксфорж противопоказан к применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) билиарным циррозом и холестазом, и должен применяться с осторожностью у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

## Показания к применению:

— артериальная гипертензия II и III степени.

## Относится к болезням:

- [Артериальная гипертензия](#)
- [Гипертензия](#)

## Противопоказания:

- выраженные нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестааз;
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), анурия, пациенты на гемодиализе;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.), коллапс, кардиогенный шок;
- клинически значимый стеноз аорты;
- рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями;
- наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов АТII;
- беременность и планирование беременности;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонида, производным дигидропиридина и другим вспомогательным компонентам препарата.

Следует соблюдать *осторожность* при назначении препарата больным с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, при состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК, при нарушениях водно-электролитного баланса (включая гипонатриемию, гиперкалиемию), пациентам с митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, с легкими и умеренными нарушениями функции печени, особенно на фоне обструкции желчевыводящих путей (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), с сахарным диабетом, с системной красной волчанкой.

Безопасность применения препарата у больных после недавно перенесенной трансплантации почки, а также у пациентов с сердечной недостаточностью или ИБС не установлена.

## Способ применения и дозы:

Препарат следует принимать внутрь (желательно утром), запивая небольшим количеством воды независимо от приема пищи.

Для удобства, пациенты, получающие терапию амлодипином, валсартаном и гидрохлоротиазидом в отдельных таблетках, могут быть переведены на терапию препаратом Ко-Эксфорж, содержащим те же дозы активных компонентов, а также при недостаточном контроле АД на фоне двойной комбинированной терапии (валсартан+гидрохлоротиазид, амлодипин+валсартан и амлодипин+гидрохлоротиазид), больные могут быть переведены на тройное комбинированное лечение препаратом Ко-Эксфорж в соответствующих дозах.

В случае если у пациента отмечаются дозозависимые побочные эффекты при применении двойной комбинированной терапии любыми компонентами препарата Ко-Эксфорж, для достижения сходного снижения АД пациентам может быть назначен препарат Ко-Эксфорж, содержащий более низкую дозу активного компонента, вызвавшего данный побочный эффект.

Рекомендуемые суточные дозы препарата Ко-Эксфорж составляют:

- 5 мг+160 мг+12.5 мг (1 таб., содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в дозах 5 мг+160 мг+12.5 мг);
- 10 мг+160 мг+12.5 мг (1 таб., содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в дозах 10 мг+160 мг+12.5 мг);
- 10 мг+320 мг+25 мг (2 таб., содержащие амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в дозах 5 мг+160 мг+12.5 мг).

Максимальный антигипертензивный эффект препарата отмечается через 2 недели после увеличения дозы. Максимальная доза препарата составляет 10 мг+320 мг+25 мг/сут.

У **пациентов старше 65 лет** коррекции дозы препарата не требуется.

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

У **больных с легкими и умеренными нарушениями функции почек (КК более 30 мл/мин) и печени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** коррекции дозы препарата не требуется.

## Побочное действие:

Ниже представлены все нежелательные явления, отмечавшиеся при одновременном применении амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида (препарат Ко-Эксфорж), а также на фоне монотерапии амлодипином, валсартаном и гидрохлоротиазидом.

### Ко-Эксфорж (амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид)

Безопасность препарата Ко-Эксфорж была оценена более чем у 2200 пациентов. При применении препарата Ко-Эксфорж нежелательные явления были в основном мало или умеренно выраженными. Прекращение лечения препаратом из-за развития нежелательных явлений требовалось в редких случаях. Наиболее часто прием препарата был прекращен из-за развития головокружения и выраженного снижения АД (0.7%).

При применении препарата Ко-Эксфорж не было выявлено новых нежелательных явлений по сравнению с двойной комбинированной терапией и монотерапией отдельными компонентами.

Как и при краткосрочном приеме, хорошая переносимость препарата Ко-Эксфорж наблюдалась при его длительном применении (в течение года).

Частота нежелательных явлений не была связана с полом, возрастом или расовой принадлежностью.

При применении препарата Ко-Эксфорж изменения лабораторных показателей были минимальными и не отличались от таковых на фоне монотерапии отдельными компонентами. При одновременном приеме гидрохлоротиазида вместе с валсартаном (тройная комбинированная терапия) отмечается снижение гипокалиемического действия гидрохлоротиазида.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота более 2%), отмечавшимися в клинических исследованиях (вне зависимости от выявления связи с применением препарата Ко-Эксфорж), являлись головокружение (7.7%), периферические отеки (4.5%), головная боль (4.3%), диспепсия (2.2%), повышенная утомляемость (2.2%), спазм мышц (2.2%), боль в спине (2.1%), назофарингит (2.1%), тошнота (2.1%).

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

*Со стороны обмена веществ:* часто - гипокалиемия; нечасто - анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гипонатриемия.

*Со стороны нервной системы:* часто - головокружение, головная боль; нечасто - бессонница/нарушения сна, нарушения координации, постуральное головокружение и головокружение, обусловленное физической нагрузкой, вкусовые нарушения, заторможенность, парестезии, невралгия, в т.ч. периферическая, сонливость, обморок.

*Со стороны органов чувств:* нечасто - зрительные нарушения, вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - выраженное снижение АД; нечасто - тахикардия, ортостатическая гипотензия, флебит, тромбоз.

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто - кашель, одышка, раздражение в горле.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - диспепсия; нечасто - дискомфорт в животе, боль в верхней части живота, неприятный запах изо рта, диарея, сухость во рту, тошнота, рвота.

*Дерматологические реакции:* нечасто - повышенное потоотделение, зуд.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* нечасто - боль в спине, отеки в области суставов, спазмы мышц, мышечная слабость, миалгия, боль в конечностях.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто - поллакиурия; нечасто - повышение концентрации креатинина в плазме крови, острая почечная недостаточность.

*Со стороны половой системы:* нечасто - эректильная дисфункция.

*Со стороны организма в целом:* часто - периферические отеки, повышенная утомляемость; нечасто - абазия, нарушения походки, астения, общая слабость, боль в области грудной клетки.

*Со стороны лабораторных показателей:* нечасто - повышение содержания азота мочевины в плазме крови, гиперурикемия, повышение массы тела.

### **Амлодипин**

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

*Со стороны системы кроветворения:* очень редко - лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко - реакции повышенной чувствительности.

*Со стороны обмена веществ:* очень редко - гипергликемия.

*Со стороны нервной системы:* часто - головокружение, головная боль, сонливость; нечасто - бессонница/нарушения сна, лабильность настроения, парестезии, обморок, тремор; очень редко - мышечная гипертония, периферическая невралгия, невралгия; частота неизвестна - экстрапирамидные нарушения.

*Со стороны органов чувств:* нечасто - зрительные нарушения, шум в ушах, вкусовые нарушения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - ощущение сильного сердцебиения, приливы крови к лицу; нечасто - выраженное снижение АД; очень редко - васкулит, аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий).

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто - одышка, ринит; очень редко - кашель.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - дискомфорт в животе, боль в верхней части живота, тошнота; нечасто - изменение частоты дефекаций, диарея, сухость во рту, диспепсия, рвота; очень редко - гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко - повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови, гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха.

*Дерматологические реакции:* нечасто - алоpecia, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, в т.ч. экзантема, пурпура, изменение цвета кожи; очень редко - ангионевротический отек, многоформная эритема, крапивница.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* нечасто - артралгия, боль в спине, спазмы мышц, миалгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто - нарушения мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

*Со стороны половой системы:* нечасто - эректильная дисфункция, гинекомастия.

*Со стороны организма в целом:* часто - повышенная утомляемость, отеки; нечасто - астения, дискомфорт, общая слабость, боль в области грудной клетки, боль различной локализации.

*Со стороны лабораторных показателей:* нечасто - повышение или снижение массы тела.

### **Валсартан**

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

*Со стороны системы кроветворения:* частота неизвестна - снижение гемоглобина и гематокрита, лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - реакции повышенной чувствительности.

*Со стороны органа слуха:* нечасто - вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* частота неизвестна - васкулит.

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто - кашель.

*Со стороны пищеварительной системы:* нечасто - абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* частота неизвестна - повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

*Аллергические реакции:* частота неизвестна - ангионевротический отек, зуд, сыпь.

*Со стороны костно-мышечной системы:* частота неизвестна - миалгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* частота неизвестна - повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность.

*Со стороны организма в целом:* нечасто - повышенная утомляемость.

*Со стороны лабораторных показателей:* частота неизвестна - повышение содержания калия в плазме крови.

В клинических исследованиях при применении валсартана в монотерапии, были отмечены следующие нежелательные явления (независимо от их причинной связи с изучаемым препаратом): вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, ринит, нейтропения, бессонница.

В редких случаях применение валсартана может сопровождаться снижением гемоглобина и гематокрита. В контролируемых исследованиях у 0.8% и у 0.4% больных, получавших валсартан, было отмечено существенное снижение (более 20%) гематокрита и гемоглобина, соответственно. Для сравнения - у больных, получавших плацебо, снижение, как гематокрита, так и гемоглобина, отмечено в 0.1% случаев.

Нейтропения была выявлена у 1.9% больных, получавших валсартан, и у 1.6% больных, получавших ингибитор АПФ.

В контролируемых исследованиях у 3.9% и у 16.6% больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших валсартан, было отмечено повышение концентрации креатинина и азота мочевины крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения - у больных, получавших плацебо, повышение концентрации креатинина и азота мочевины наблюдалось в 0.9% и 6.3% случаев.

Удвоение концентрации сывороточного креатинина было выявлено у 4.2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших валсартан и у 3.4% получавших каптоприл.

В контролируемых исследованиях у 10% пациентов с хронической сердечной недостаточностью было отмечено повышение содержания калия сыворотки крови более чем на 20%. Для сравнения, у больных, получавших плацебо, повышение содержания калия наблюдалось в 5.1% случаев.

### **Гидрохлоротиазид**

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

*Со стороны системы кроветворения:* редко - тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, лейкопения.



*Со стороны иммунной системы:* очень редко - реакции повышенной чувствительности.

*Со стороны обмена веществ:* часто - гипокалиемия; нечасто - гиперурикемия, гипомагниемия, гипонатриемия; редко - гиперкальциемия, гипергликемия; очень редко - гипохлоремический алкалоз.

*Со стороны нервной системы:* редко - бессонница/нарушения сна, депрессия, головокружение, головная боль, заторможенность.

*Со стороны органа зрения:* нечасто - зрительные нарушения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - ортостатическая гипотензия; редко - аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий).

*Со стороны дыхательной системы:* очень редко - респираторный дистресс-синдром, отек легких и пневмонит.

*Со стороны пищеварительной системы:* нечасто - снижение аппетита, тошнота, рвота; редко - дискомфорт в животе, боль в верхней части живота, запор, диарея; очень редко - панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха.

*Дерматологические реакции:* нечасто - сыпь, крапивница; редко - повышенная фотосенсибилизация, пурпура; очень редко - некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки.

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность.

*Со стороны половой системы:* нечасто - эректильная дисфункция.

*Со стороны лабораторных показателей:* часто - гиперлипидемия; редко - глюкозурия.

## **Передозировка:**

Данные о случаях передозировки препарата в настоящее время отсутствуют.

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

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.

Основными клиническими проявлениями передозировки *гидрохлоротиазида* являются симптомы, связанные с потерей электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия) и дегидратацией вследствие стимуляции диуреза. Самые частые симптомы передозировки - тошнота и сонливость. Гипокалиемия может сопровождаться мышечными спазмами. При сопутствующем применении сердечных гликозидов (или других антиаритмических препаратов) гипокалиемия может усиливать аритмию сердца.

*Лечение:* при случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или через 2 ч после приема амлодипина значительно уменьшало его абсорбцию. При выраженном снижении АД пациента следует уложить с приподнятыми ногами, принять активные меры по повышению АД, поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль функции сердца и дыхательной системы, ОЦК и количества выделяемой мочи. При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. В/в введение растворов солей кальция может быть эффективным для устранения блокады кальциевых каналов. Выведение валсартана и амлодипина при проведении гемодиализа маловероятно. Гидрохлоротиазид может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа.

## **Применение при беременности и кормлении грудью:**

Известно, что назначение ингибиторов АПФ, оказывающих влияние на РААС, беременным во II и III триместрах, приводит к повреждению или гибели развивающегося плода. Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода. По данным ретроспективного анализа применения ингибиторов АПФ в I триместре беременности сопровождалось развитием патологии плода и новорожденного. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, при беременности возможно развитие эмбриональной или неонатальной тромбоцитопении, а также других нежелательных реакций, наблюдающихся у взрослых пациентов. При непреднамеренном приеме валсартана у беременных описаны случаи развития спонтанных аборт, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. Ко-Эксфорж, как и любой другой препарат, оказывающий непосредственное влияние на РААС, не

следует назначать при беременности и женщинам, планирующим беременность.

**Пациентки детородного возраста** должны быть проинформированы о возможном риске для плода, связанном с применением препаратов, влияющих на РААС. Если беременность диагностирована в период лечения препаратом Ко-Эксфорж, препарат следует отменить как можно быстрее.

Неизвестно, проникает ли валсартан и/или амлодипин в грудное молоко. В экспериментальных исследованиях отмечено выделение валсартана с грудным молоком. Гидрохлоротиазид экскретируется в грудное молоко. Ко-Эксфорж не следует применять в период грудного вскармливания.

## **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, антацидными препаратами (магния гидроксид, гель алюминия гидроксида, симетикон), циметидином, НПВП, антибиотиками и гипогликемическими препаратами для приема внутрь.

*Ингибиторы изофермента СУР3А4.* При применении амлодипина вместе с дилтиаземом, у пожилых пациентов отмечается замедление метаболизма амлодипина, вероятно за счет ингибирования изофермента СУР3А4, что приводит к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови приблизительно на 50% и повышению его системной экспозиции. При применении амлодипина вместе с мощными ингибиторами СУР3А4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно выраженное повышение системной экспозиции амлодипина.

*Индукторы изофермента СУР3А4.* Поскольку применение амлодипина вместе с индукторами изофермента СУР3А4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, рифампицин, грейпфрутовый сок, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный), может приводить к выраженному снижению его концентрации в плазме крови, при назначении амлодипина с индукторами СУР3А4, следует контролировать его содержание в плазме крови.

### **Валсартан**

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

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

При применении валсартана вместе с НПВП возможно уменьшение антигипертензивного действия валсартана.

### **Гидрохлоротиазид**

*Литий.* При одновременном применении с ингибиторами АПФ и диуретиками сообщалось о случаях обратимого повышения плазменной концентрации лития и его токсического действия. Поэтому при одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития рекомендуется контроль концентрации лития в плазме крови.

*Миорелаксанты периферического действия.* Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие миорелаксантов периферического действия.

*НПВП.* Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента препарата Ко-Эксфорж при одновременном применении с НПВП, например, с ацетилсалициловой кислотой, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

*Лекарственные средства, которые могут вызвать повышение содержания калия в плазме крови.* Риск развития гипокалиемии повышается при одновременном назначении других диуретиков, ГКС, АКТГ, амфотерицина В, карбеноксолона и ацетилсалициловой кислоты (в дозе более 3 г). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Ко-Эксфорж с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными препаратами, которые могут вызвать повышение содержания калия в крови (например, гепарин).

*Сердечные гликозиды.* Тиазидные диуретики могут вызвать такие нежелательные эффекты как гипокалиемия или гипомagneмия; данные состояния повышают риск развития аритмии при одновременном применении сердечных гликозидов.

*Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин.* При применении препарата у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь.

Поскольку при применении гидрохлоротиазида вместе с метформинном возможно развитие молочнокислого ацидоза (вследствие нарушения функции на фоне терапии гидрохлоротиазидом), следует соблюдать осторожность при применении препарата Ко-Эксфорж у пациентов, получающих лечение метформинном.

*Антихолинергические средства.* Возможно повышение биодоступности тиазидного диуретика при одновременном применении м-холиноблокаторов (например, атропин, бипериден), что, по-видимому, связано со снижением моторики ЖКТ и замедлением скорости опорожнения желудка.

*Метилдопа.* Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном назначении гидрохлоротиазида и метилдопы.

*Колестирамин* уменьшает всасывание тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид.

*Витамин D и соли кальция.* При совместном применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или солями кальция возможно повышение содержания кальция в сыворотке крови.

*Циклоспорин.* Одновременное назначение циклоспорина может повысить риск развития гиперурикемии и появления симптомов, напоминающих обострение подагры.

*Карбамазепин.* У пациентов, принимающих гидрохлоротиазид одновременно с карбамазепином возможно развитие гипонатриемии. Поскольку у больных, получающих одновременно терапию гидрохлоротиазидом и карбамазепином, возможно развитие гипонатриемии, при назначении препарата Ко-Эксфорж вместе с карбамазепином следует проводить соответствующий контроль содержания натрия в плазме крови.

*Другие виды взаимодействия.* Одновременное назначение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может привести к увеличению частоты развития реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу; увеличению риска развития побочных эффектов амантадина; усилению гипергликемического действия диазоксиды; уменьшению выведения почками цитотоксических средств (например, циклофосфида, метотрексата) и к потенцированию их миелосупрессивного действия.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

### *Нарушения функции почек*

При применении препарата Ко-Эксфорж необходимо проводить регулярный контроль содержания креатинина и калия в плазме крови.

### *Отмена бета-адреноблокаторов*

При необходимости отмены бета-адреноблокаторов перед началом терапии препаратом Ко-Эксфорж, дозу бета-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Поскольку в состав препарата Ко-Эксфорж не входит бета-адреноблокатор, применение препарата не предотвращает развитие синдрома "отмены", возникающего при резком прекращении терапии бета-адреноблокаторами.

### *Выраженное снижение АД*

В контролируемых исследованиях при применении препарата Ко-Эксфорж в максимальной суточной дозе (10 мг+320 мг+25 мг) у пациентов с артериальной гипертензией II и III степени в 1.7% случаев наблюдалось выраженное снижение АД, включая ортостатическую гипотензию (по сравнению 1.8%, 0.4% и 0.2% на фоне комбинированной терапии валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 320 мг+25 мг, амлодипин+валсартан в дозе 10 мг+320 мг и амлодипин+гидрохлоротиазид в дозе 10 мг+25 мг, соответственно). В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить с приподнятыми ногами, при необходимости, провести в/в инфузию 0.9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Ко-Эксфорж может быть продолжено.

### *Гипонатриемия и/или снижение ОЦК*

У больных с активированной РААС (например, при дефиците ОЦК и/или гипонатриемии, а также у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), при приеме антагонистов ангиотензиновых рецепторов, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Ко-Эксфорж следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением. При применении препарата Ко-Эксфорж необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

### *Изменение концентрации калия в плазме крови*

В контролируемых исследованиях при применении комбинации амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в максимальной суточной дозе 10 мг+320 мг+25 мг у пациентов с умеренной и тяжелой степенью артериальной гипертензии частота развития гипокалиемии (содержание калия в плазме крови менее 3.5 ммоль/л) составляла 9.9% по сравнению с 24.5%, 6.6% и 2.7% на фоне комбинированной терапии амлодипин+гидрохлоротиазид в дозе 10 мг+25 мг, валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 320 мг+25 мг и амлодипин+валсартан в дозе 10 мг+320 мг соответственно. Частота отмены терапии вследствие развития гипокалиемии составляла 0.2% (один пациент) в

группах препарата Ко-Эксфорж и амлодипин+гидрохлоротиазид. У пациентов, получавших лечение препаратом Ко-Эксфорж, гиперкалиемия (содержание калия в плазме крови более 5.7 ммоль/л) отмечалась в 0.4% случаев (по сравнению с 0.2-0.7% на фоне применения двойных комбинаций). При применении препарата Ко-Эксфорж в контролируемом исследовании взаимопротивоположные эффекты валсартана в дозе 320 мг/сут и гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут на содержание калия в сыворотке крови практически уравнивали друг друга у многих пациентов. В остальных случаях у пациентов отмечалась либо гипо-, либо гиперкалиемия. При применении препарата Ко-Эксфорж необходимо проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

#### *Системная красная волчанка*

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

#### *Другие метаболические нарушения*

Тиазидные диуретики могут нарушать толерантность к глюкозе и повышать плазменные концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты.

При применении тиазидных диуретиков возможно снижение выведения кальция, приводящее к развитию умеренной гиперкальциемии. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии препаратом Ко-Эксфорж может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе.

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Некоторые побочные эффекты препарата, в т.ч. головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять на способность управлять автотранспортом и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **При нарушениях функции почек**

У больных с **легкими и умеренными нарушениями функции почек (КК более 30 мл/мин)** коррекции дозы препарата не требуется. Противопоказание: выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), анурия.

#### **При нарушениях функции печени**

У больных с **легкими и умеренными нарушениями функции печени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** коррекции дозы препарата не требуется.

Противопоказание: выраженные нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

#### **Применение в пожилом возрасте**

У **пациентов старше 65 лет** коррекции дозы препарата не требуется.

#### **Применение в детском возрасте**

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

## **Условия хранения:**

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности - 18 месяцев.

## **Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Ko-Eksforzh>