Ко-Эксфорж

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амлодипин
- Валсартан
- Гидрохлоротиазид

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[мнн] [мнн] [мнн] Википедия[мнн] [мнн] [мнн]
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

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

	1 таб.
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.

	1 таб.
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_1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. Т.к. при применении антагонистов ангиотензина II не происходит ингибирование АПФ и накопление брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля маловероятно.

В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p<0.05$) у 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^+) и хлора (Cl^-). Подавление ко-транспортной системы Na^+ и Cl^-, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^- 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_{max} в плазме крови достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

V_d 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 $T_{1/2}$ приблизительно от 30 до 50 ч. C_{ss} в плазме крови достигаются после продолжительного применения в течение 7-8 дней. 10% выводится в неизмененном 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 неизмененном 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.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

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

Распределение

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

Метаболизм

Гидрохлоротиазид выводится в неизмененном виде.

Выведение

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

Более 95% абсорбированной дозы гидрохлоротиазида выводится в неизмененном виде почками с мочой.

Амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид

После приема внутрь препарата Ко-Эксфорж C_{max} амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида достигаются через 6-8, 3 и 2 ч соответственно. Скорость и степень абсорбции Ко-Эксфоржа эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида 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 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) биллиарным 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 холестаз;

— 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 сульфонамида, 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 (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥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, невропатия, 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, тромбофлебит.

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 (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥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 невропатия, невропатия; 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 - алопеция, 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 (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); редко (≥ 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 (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥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 пациенток. При непреднамеренном приеме валсартана у беременных описаны случаи развития спонтанных абортов, 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 CYP3A4. При применении амлодипина вместе с дилтиаземом, у пожилых пациентов отмечается замедление метаболизма амлодипина, вероятно за счет ингибирования изофермента CYP3A4, что приводит к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови приблизительно на 50% и повышению его системной экспозиции. При применении амлодипина вместе с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно выраженное повышение системной экспозиции амлодипина.

Индукторы изофермента CYP3A4. Поскольку применение амлодипина вместе с индукторами изофермента CYP3A4 (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 CYP3A4, 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 содержание калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания капия 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 гипомагниемия; 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 метформином возможно развитие молочнокислого ацидоза (вследствие нарушения функции на фоне терапии гидрохлоротиазидом), следует соблюдать осторожность при применении препарата Ко-Эксфорж у пациентов, получающих лечение метформином.

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 диазоксида; уменьшению выведения почками цитотоксических средств (например, циклофосфамида, 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 уравновешивали 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°С. Срок годности - 18 месяцев.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ko-Eksforzh