

Склад

діючі речовини: амлодипін, валсартан, гідрохлортіазид;

1 таблетка 10 мг/160 мг/12,5 мг містить: амлодипіну бесилату 13,87 мг, що відповідає 10 мг амлодипіну; валсартану 160 мг; гідрохлортіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: суміш для плівкового покриття Opadry II Orange 32F230000

(гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); поліетиленгліколь (макрогол); заліза оксид жовтий (E 172); заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг/160 мг/12,5 мг: таблетки овальної форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою світлого червонувато-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації.

Код АТХ C09D X01.

Фармакодинаміка

До складу препарату Комбісарт Н входять три антигіпертензивних засоби з доповнюючими один одного механізмами для контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II, а гідрохлортіазид – до класу тіазидних діуретиків.

Комбінація цих трьох компонентів характеризується взаємодоповнюючою антигіпертензивною дією.

Амлодипін

Амлодипін, що входить до складу препарату Комбісарт Н, інгібує трансмембранний вхід іонів кальцію у м'язи серця та гладкі м'язи судин. Антигіпертензивна дія амлодипіну здійснюється шляхом прямої релаксуючої дії на гладкі м'язи судин, що спричиняє зниження резистентності периферичних судин та артеріального тиску.

Амлодипін у терапевтичних дозах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричинює вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи та стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується вираженими змінами частоти серцевих скорочень або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Концентрація у плазмі крові співвідноситься з ефектом як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок амлодипін у терапевтичних дозах призводить до зниження резистентності ниркових судин і підвищення швидкості клубочкової фільтрації та ефективного ниркового плазматокру без зміни фільтраційної фракції або протеїнурії.

Валсартан

Валсартан є активним при пероральному застосуванні, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Валсартан діє селективно на підтип AT1-рецепторів, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II.

Прийом валсартану пацієнтами з артеріальною гіпертензією сприяє зниженню артеріального тиску без впливу на швидкість пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування одноразової дози початок гіпотензивного ефекту настає протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект триває протягом 24 годин після застосування препарату. При повторному застосуванні максимальне зниження артеріального тиску (при всіх режимах дозування) досягається, як правило, протягом 2-4 тижнів.

Гідрохлортіазид

Місцем дії тіазидних діуретиків є переважно дистальні звивисті каналці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок існують високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тіазидних діуретиків і інгібіції транспортування NaCl у дистальні звивисті каналці. Механізм дії тіазидів полягає у інгібіції переносників Na⁺Cl⁻, можливо, шляхом конкуренції за центри Cl⁻, що, в свою чергу, діє на механізми реабсорбції електролітів: безпосередньо

посилює екскрецію натрію і хлору до приблизно еквівалентного ступеня і опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секреції альдостерону та виведенням калію з сечею, а також зниженням рівня калію у сироватці крові.

Фармакокінетика

Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлортіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Після перорального застосування препарату Комбісарт Н максимальні концентрації амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду у плазмі крові досягалися протягом 6-8 годин, 3 годин і 2 годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду при застосуванні препарату Комбісарт Н аналогічні показникам, що спостерігалися при застосуванні його компонентів як окремих препаратів.

Амлодипін

Абсорбція. Після перорального застосування у терапевтичних дозах окремо амлодипіну максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 6-12 годин. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Приблизно 97,5 % препарату, що знаходиться у циркулюючій крові, зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація. Амлодипін активно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.

Виведення. Амлодипін виводиться з плазми крові двома етапами, кінцевий період напіввиведення становить приблизно 30-50 годин. Рівні рівноважного стану у плазмі досягаються після постійного застосування протягом 7-8 днів. 10 % вихідного амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Валсартан

Абсорбція. Після перорального застосування окремо валсартану його максимальні концентрації досягаються через 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Прийом їжі знижує експозицію (як визначено за AUC) валсартану приблизно на 40 %, а максимальну концентрацію у плазмі крові

(C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому препарату натще і після їди. Однак таке зменшення показника AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розподіл. Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів, вказуючи на те, що валсартан не розподіляється екстенсивно у тканинах. Валсартан активно зв'язується з білками сироватки крові (94 – 97 %), головним чином з альбумінами сироватки крові.

Біотрансформація. Валсартан не трансформується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було ідентифіковано у плазмі крові у низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт фармакологічно неактивний.

Виведення. Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у вигляді незміненого препарату. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить близько 2 л/годину, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Гідрохлортіазид

Абсорбція. Абсорбція гідрохлортіазиду після перорального застосування відбувається швидко (T_{max} - приблизно 2 години). Підвищення середнього AUC є лінійним і пропорційним дозі при застосуванні у терапевтичному діапазоні доз. Не спостерігається змін кінетики гідрохлортіазиду при повторному застосуванні, а кумуляція була мінімальною при прийомі 1 раз на добу. При одночасному прийомі з їжею відмічалось як підвищення, так і зниження системної доступності гідрохлортіазиду порівняно з прийомом натще. Вираженість цих ефектів незначна і має невелику клінічну значущість. Абсолютна біодоступність гідрохлортіазиду становить 60 – 80 % після перорального застосування.

Розподіл. Видимий об'єм розподілу становить 4-8 л/кг. Гідрохлортіазид у циркулюючій крові зв'язується з білками плазми крові (40 – 70 %), головним чином з альбумінами сироватки крові. Гідрохлортіазид також накопичується в еритроцитах у кількості, що у 1,8 раза перевищує таку у плазмі крові.

Біотрансформація. Гідрохлортіазид виводиться у незміненому вигляді.

Виведення. Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді з сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації і активної секреції в

ниркових каналцях. Період напіввиведення – 6-15 годин.

Окремі групи пацієнтів

Діти (віком до 18 років)

Немає даних щодо фармакокінетики у дітей.

Пацієнти літнього віку (65 років і старші)

Час до досягнення *Стах* амлодипіну подібний у молодих та літніх пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, спричиняючи підвищення показника площі під кривою (AUC) та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, тому дозу таким пацієнтам підвищують з обережністю.

Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами, але це не має клінічної значущості.

Обмежені дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлортіазиду знижений як у здорових добровольців літнього віку, так і у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно з молодшими здоровими добровольцями.

Оскільки три компоненти препарату однаково добре переносяться молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, рекомендовано звичайний режим дозування.

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок суттєво не впливає на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося, для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % від загального плазмового кліренсу, не спостерігалось взаємозв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану. Тому пацієнти з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня можуть застосовувати препарат у звичайній початковій дозі.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушенням функції печінки кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення показника AUC приблизно на 40 – 60 %. У середньому у пацієнтів з хронічними захворюваннями легкого та помірного ступеня експозиція (визначено за показником AUC) валсартану у 2 рази вища, ніж у дорослих добровольців (згруповано за віком, статтю і масою тіла). З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із захворюваннями печінки.

Комбінація амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид не тестувалася щодо генотоксичності та канцерогенності, оскільки не спостерігалось ознак взаємодії між цими препаратами, що представлені на ринку протягом тривалого часу. Однак амлодипін, валсартан і гідрохлортіазид протестовані індивідуально стосовно генотоксичності та канцерогенності; були отримані негативні результати.

Показання

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують як три окремих препарати або як два препарати, один з яких є комбінованим.

Протипоказання

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини;
- вагітність, планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаз;
- тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²), анурія, а також перебування на діалізі;
- супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) з аліскіреном у разі цукрового діабету або з порушень функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²);
- рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія;
- тяжка гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії препарату Комбісарт Н з іншими лікарськими препаратами не проводилися. У таблиці нижче представлена лише інформація про взаємодію з іншими лікарськими препаратами, що відома для кожної окремої діючої речовини.

Однак важливо враховувати, що препарат Комбісарт Н може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

<u>Одночасне застосування не рекомендоване</u>		
-		
Окремі компоненти препарату Комбісарт Н	Відомі взаємодії з такими засобами	Ефект при взаємодії з іншими лікарськими препаратами
Валсартан і гідрохлортіазид	Літій	Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомлялося протягом одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II, у тому числі з валсартаном або з тіазидами, такими як гідрохлортіазид. Оскільки нирковий кліренс літію знижується тіазидами, ризик токсичності літію, ймовірно, може збільшуватися із застосуванням Комбісарту Н. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці під час сумісного застосування препаратів.
Валсартан	Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, що містять калій та інші засоби, що можуть підвищувати рівні калію	Якщо необхідне застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.

Амлодипін	Грейпфрут чи грейпфрутовий сік	Застосування амлодипіну з грейпфрутом чи грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки у деяких пацієнтів може призводити до збільшення ефекту зниження кров'яного тиску.
<u>Одночасне застосування потребує обережності</u>		
Окремі компоненти препарату Комбісарт Н	Відомі взаємодії з такими засобами	Ефект при взаємодії з іншими лікарськими препаратами
Амлодипін	Інгібітори CYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір)	Дослідження за участю пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилтіазем інгібує метаболізм амлодипіну, можливо, за участю CYP3A4 (концентрація у плазмі крові зростає приблизно на 50 % і ефект амлодипіну посилюється). Не можна виключити вірогідності того, що більш потужні інгібітори CYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати концентрацію амлодипіну у плазмі більш виражено, ніж дилтіазем.
	Індуктори CYP3A4 (протисудомні препарати (такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцин, звіробій)	Концентрація амлодипіну у плазмі крові може змінюватися після одночасного застосування відомих індукторів CYP3A4. Тому слід проводити моніторинг артеріального тиску і корегувати дозу з урахуванням одночасного прийому цих лікарських засобів як упродовж, так і після супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробою звичайного).

	Симвастатин	Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно з застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг пацієнтам, які застосовують амлодипін.
	Дантролен (інфузії)	Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, чутливим до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісних гіпертермій.
Валсартан і гідрохлортіазид	Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (> 3 г/добу) і неселективні НПЗП	НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування препарату Комбісарт Н і НПЗП може призводити до погіршення ниркової функції та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг ниркової функції на початку лікування, а також відповідну гідратацію пацієнта.
	Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)	Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.
Гідрохлортіазид	Алкоголь, анестетики і седативні препарати	Може спостерігатися потенціювання ортостатичної гіпотензії.

	Амантадин	Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.
	Антихолінергічні препарати (такі як атропін, біпериден)	Біодоступність діуретиків тіазидного типу можуть підвищувати антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден), очевидно, внаслідок зниження шлунково-кишкової рухливості та швидкості випорожнення шлунка.
	Антидіабетичні препарати (наприклад інсулін і пероральні антидіабетичні засоби) Метформін	Може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлортіазиду.
	Бета-блокатори і діазоксид	Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з бета-блокаторами може посилювати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.
	Карбамазепін	У пацієнтів, які отримують гідрохлортіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому таких пацієнтів слід попередити про можливість гіпонатріємічних реакцій, а також відповідно спостерігати за їх станом.

	Холестирамін і смоли холестиполу	Абсорбцію тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, знижує холестирамін та інші аніонообмінні смоли.
	Циклоспорин	Одночасне лікування з циклоспорином може посилювати ризик гіперурикемії та ускладнення подагричного типу.
	Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат)	Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їх мієлосупресивний ефект.
	Глікозиди наперстянки	Тіазидіндукована гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть виникати як небажані ефекти, що сприяють розвитку дигіталісіндукованої серцевої аритмії.
	Йодовмісні контрастні засоби	У разі діуретикіндукованої дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію.
	Лікарські засоби, що впливають на рівні калію (калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти)	Гіпокаліємічний ефект гідрохлортіазиду можуть посилювати калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G та похідні саліцилової кислоти. Якщо такі препарати призначають з комбінацією амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид, рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.

	Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)	Може виникнути необхідність у коригуванні дози урикозуричних лікарських засобів, оскільки гідрохлортіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у підвищенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне призначення тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, може підвищувати частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.
	Метилдопа	Були окремі повідомлення про розвиток гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду і метилдопи.
	Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)	Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, потенціюють дію похідних кураре.
	Пресорні аміни (наприклад норадреналін, адреналін)	Ефект пресорних амінів може бути послаблений.
	Вітамін D і солі кальцію	Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з вітаміном D або із солями кальцію може потенціювати підвищення рівня кальцію у сироватці крові.

Подвійна блокада РААС з АРА, іАПФ або аліскіреном

Супутнє застосування АРА, включаючи валсартан, або іАПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²).

Особливості застосування

Безпека та ефективність амлодипіну при гіпертонічному кризі не досліджувались.

Пацієнти з дефіцитом натрію та дегідратацією

У пацієнтів з активованою системою ренін-ангіотензин (пацієнти з дефіцитом солей та/або дегідратацією, які отримують діуретики у високих дозах), які застосовують антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАII), може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія. Рекомендовано коригувати такий стан перед застосуванням препарату Комбісарт Н або уважно спостерігати за пацієнтом на початку лікування.

Якщо при застосуванні препарату Комбісарт Н виникає виражена артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення та припідняти йому ноги і, якщо необхідно, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин. Лікування можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

Зміни рівнів електролітів сироватки крові

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Необхідно періодично, з відповідними інтервалами перевіряти рівні електролітів сироватки крові, щоб визначити можливий електролітний дисбаланс.

Періодичне визначення рівнів електролітів і калію у сироватці крові слід проводити через відповідні проміжки часу для попередження можливого електролітного дисбалансу, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як порушення функції нирок, лікування іншими препаратами та електролітний дисбаланс в анамнезі.

Валсартан

Одночасне застосування з калієвмісними добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими препаратами, що можуть підвищувати рівні калію (наприклад з гепарином), не рекомендоване. При необхідності слід контролювати рівні калію.

Гідрохлортіазид

Повідомлялося про розвиток гіпокаліємії при лікуванні тіазидними діуретиками, в тому числі гідрохлортіазидом.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлортіазид, пов'язане з розвитком гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Тіазиди, в тому числі гідрохлортіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призводити до гіпомагніємії. При застосуванні тіазидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призводити до гіперкальціємії.

Всім пацієнтам, які отримують тіазидні діуретики, необхідно проводити періодичний моніторинг рівня електролітів, особливо калію, натрію та магнію.

Порушення функції нирок

Немає необхідності у коригуванні дози препарату Комбісарт Н пацієнтам з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня (ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73м²). Рекомендовано періодично контролювати рівень калію, креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові у пацієнтів з порушенням функції нирок при застосуванні препарату Комбісарт Н.

Супутне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Стеноз ниркової артерії

Комбісарт Н потрібно застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки, оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.

Трансплантація нирки

На сьогодні немає інформації щодо безпеки застосування препарату Комбісарт Н пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Порушення функції печінки

Валсартан головним чином виводиться у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну продовжується та показник AUC (концентрація в плазмі - час) вищий у пацієнтів з порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня, що не супроводжуються холестаазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. З цієї причини препарат

Комбісарт Н не показаний для такої групи пацієнтів.

Ангіоневротичний набряк

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що можуть призвести до обструкції дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика спостерігалися у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Застосування препарату Комбісарт Н слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій/стан після перенесеного інфаркту міокарда

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із підвищеною чутливістю можливі зміни функції нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування інгібіторами АПФ і антагоністами ангіотензинових рецепторів призводить до олігурії та/або прогресуючої азотемії (рідко) з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Про подібні результати повідомлялося щодо валсартану.

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо у максимальній дозі препарату Комбісарт Н – 10мг/320мг/25мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені.

Стеноз аортального і мітрального клапанів

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, з особливою обережністю призначають препарат пацієнтам зі стенозом аортального і мітрального клапанів невисокого ступеня.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом не слід лікувати антагоністом ангіотензину II валсартаном, оскільки у них не активована система ренін-ангіотензин. Тому препарат Комбісарт Н не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

Системний червоний вовчак

Повідомлялось, що тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, загострюють або активують перебіг системного червоного вовчака.

Інші порушення метаболізму

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність коригування дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом.

Оскільки Комбісарт Н містить гідрохлортіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії. Гідрохлортіазид може підвищувати рівні сечової кислоти в сироватці крові внаслідок зниження кліренсу сечової кислоти та може спричиняти загострення гіперурикемії, а також раптову подагру у чутливих пацієнтів.

Тіазиди можуть послаблювати екскрецію кальцію з сечею і спричиняти періодичне та незначне підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів щодо функції паращитовидної залози.

Фоточутливість

Про випадки реакцій фоточутливості повідомлялось при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому препарату Комбісарт Н, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного УФО.

Закритокутова глаукома

Гідрохлортіазид, сульфонамід були асоційовані з алергічною реакцією, що призвела до гострої транзиторної міопії та закритокутової глаукоми. Симптоми включали гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах та зазвичай з'являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування. Нелікована закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

В першу чергу, необхідно якомога швидше припинити застосування гідрохлортіазиду. У разі якщо внутрішньоочний тиск залишається не контрольованим, слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокутової глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Загальні

З обережністю призначають препарат пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлортіазиду більш ймовірне у пацієнтів з алергією та астмою.

Пацієнти літнього віку (65 років і старші)

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози Комбісарту Н 10мг/320мг/25мг, оскільки дані щодо застосування препарату пацієнтам цієї групи обмежені.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, з іншими агентами, що діють як РААС, може призводити до підвищення випадків гіпотензії, гіперкаліємії та змін функції нирок порівняно з монотерапією. Рекомендовано спостерігати за кров'яним тиском, функцією нирок та рівнем електролітів у пацієнтів, що застосовують Комбісарт Н та інші агенти, що діють як РААС.

Необхідно з обережністю застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, з іншими агентами, що блокують РААС, такими як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або аліскірен.

Супутнє застосування препарату Комбісарт Н з антагоністами рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мг/хв/1,73 м}^2$) або з цукровим діабетом.

Немеланомний рак шкіри. Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень (згідно з датськими загальнонаціональними джерелами інформації, включаючи датський реєстр випадків раку та державний реєстр призначених ліків) показали сукупний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлортіазиду та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми.

Фотосенсибілізувальна дія гідрохлортіазиду може бути причиною розвитку таких патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в уже наявних, та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.

Підозрілі ураження шкіри підлягають гістологічному дослідженню за допомогою біопсії. Пацієнтам слід рекомендувати обмежити перебування під сонячними променями та УФ-променями та використовувати належний захист у разі перебування під сонячними променями та УФ-променями з метою мінімізації ризику раку шкіри.

Доцільність застосування гідрохлортіазиду також слід ретельно переглянути для пацієнтів, які мають рак шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

У пацієнтів, що застосовують Комбісарт Н, може виникати запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Амлодипін може слабко або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчують запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їх реакція може порушуватися.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Амлодипін

Дослідження щодо безпеки амлодипіну під час вагітності не проводились. Застосування під час вагітності рекомендовано, тільки якщо відсутній більш безпечний альтернативний лікарський засіб та якщо само захворювання несе більший ризик для вагітної та ембріона.

Валсартан

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Гідрохлортіазид

Досвід застосування гідрохлортіазиду в період вагітності, особливо в I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлортіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлортіазиду дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату в період II та III триместрів вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія, а також може асоціюватися з іншими побічними реакціями, що спостерігаються у дорослих.

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Немає досвіду застосування препарату Комбісарт Н вагітним жінкам. Наявні дані стосовно компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування препарату Комбісарт Н протипоказано.

Період годування груддю

Амлодипін виводиться у грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям, оцінювалася з межквартильним діапазоном 3–7 %, максимально 15 %. Вплив амлодипіну на немовля невідомий. Немає інформації про застосування валсартану в період годування груддю.

Гідрохлортіазид екскретується в грудне молоко, тому застосування препарату Комбісарт Н протипоказано протягом періоду годування груддю.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Комбісарт Н можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці.

Дозування

Рекомендована доза препарату Комбісарт Н – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед переходом на застосування препарату Комбісарт Н стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза препарату Комбісарт Н повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовуються на момент зміни препарату.

Максимальна рекомендована доза препарату Комбісарт Н – 10мг/320мг/25мг.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Оскільки до складу препарату входить гідрохлортіазид, препарат Комбісарт Н протипоказаний пацієнтам з анурією та тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Супутнє застосування препарату Комбісарт Н з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²). Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня.

Цукровий діабет

Супутнє застосування препарату Комбісарт Н з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

Порушення функції печінки

Оскільки до складу препарату входить валсартан, препарат Комбісарт Н протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня, що не супроводжуються холестаазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, тому Комбісарт Н не показаний для цієї групи пацієнтів. Пацієнтам з порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені.

Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій

Досвід застосування препарату Комбісарт Н, особливо у максимальних дозах, пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій обмежений. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо максимальну дозу препарату Комбісарт Н – 10 мг/320 мг/25 мг.

Пацієнти літнього віку (65 років і старші)

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози препарату Комбісарт Н – 10мг/320мг/25мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені.

Діти

Безпека та ефективність застосування дітям не встановлені, тому препарат не застосовують пацієнтам цієї вікової групи.

Передозування

Симптоми

Немає даних про передозування препарату Комбісарт Н. Основний симптом передозування – можлива виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призводити до вираженої вазодилатації периферичних судин і, можливо, рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про виражену і потенційну пролонговану системну гіпотензію, включаючи шок з летальним наслідком.

Лікування

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні препарату Комбісарт Н потребує активної підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функції серця і дихальної системи, утримання нижніх кінцівок у припіднятому положенні, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Судинозвужувальні препарати можуть бути доречними для відновлення тону судин і артеріального тиску при умові, що немає протипоказань для їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути ефективним для реверсії ефектів блокади кальцієвих каналів.

Амлодипін

Якщо після прийому препарату минуло небагато часу, слід розглянути питання про індукцію блювання або промивання шлунка. При призначенні активованого вугілля відразу або через 2 години після прийому амлодипіну абсорбція амлодипіну виражено знижувалась.

Малоймовірно, що амлодипін виводиться при гемодіалізі.

Валсартан

Малоймовірно, що валсартан виводиться при гемодіалізі.

Гідрохлортіазид

Передозування гідрохлортіазидом супроводжується дефіцитом електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією) і гіповолемією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими симптомами передозування є нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до спазмів м'язів та/або загострення аритмії, пов'язаної з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських засобів.

Рівень, до якого гідрохлортіазид виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлений.

Побічні реакції

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

- з боку метаболізму та живлення: анорексія, гіперкальціємія, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія;
- з боку психіки: безсоння/порушення сну;
- з боку нервової системи: порушення координації, запаморочення, запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні, дисгевзія, головний біль, летаргія, парестезія, периферична нейропатія, нейропатія, сонливість, синкопе;
- з боку органів зору: порушення зору;
- з боку органів слуху: вертиго;
- з боку серця: тахікардія;
- з боку судинної системи: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт;
- з боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки: кашель, диспное, подразнення горла;
- з боку травного тракту: абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота, неприємний запах при диханні, діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання;
- з боку шкіри та її похідних: гіпергідроз, свербіж;
- з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: біль у спині, опухання суглобів, спазми м'язів, м'язова слабкість, міалгія, біль у кінцівках
- з боку нирок і сечовидільної системи: підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, полакіурія, гостра ниркова недостатність;
- з боку репродуктивної системи: імпотенція;
- загальні порушення: абазія, порушення ходи, астенія, дискомфорт, нездужання, слабкість, некардіальний біль у грудній клітці, набряки;
- обстеження: підвищення рівня азоту сечовини, підвищення рівня сечової кислоти у крові, зниження рівня калію у сироватці крові, збільшення маси тіла.

Амлодипін

- з боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, іноді з пурпурою;
- з боку імунної системи: гіперчутливість;
- з боку метаболізму та живлення: гіперглікемія;

- з боку психіки: безсоння/порушення сну, зміни настрою, зниковілість;
- з боку нервової системи: запаморочення, дисгевзія, екстрапірамідальний синдром, головний біль, гіпертонія, парестезія, периферична нейропатія, нейропатія, сонливість, синкопе, тремор, гіпоестезія;
- з боку органів зору: порушення зору;
- з боку органів слуху: дзвін у вухах;
- з боку серця: пальпітація, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда.
- з боку судинної системи: припливи крові, артеріальна гіпотензія, васкуліт;
- з боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки: кашель, диспное, риніт;
- з боку травного тракту: абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота, зміна частоти дефекації, діарея, сухість у роті, диспепсія, гастрит, гіперплазія ясен, нудота, панкреатит, блювання;
- з боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові (більш пов'язано з холестазом), гепатит, внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця;
- з боку шкіри та її похідних: алопеція, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, екзантема, гіпергідроз, реакції фоточутливості, свербіж, пурпура, висипання, зміна кольору шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке;
- з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: артралгія, біль у спині, спазми м'язів, міальгія, набряк щиколотки;
- з боку нирок і сечовидільної системи: порушення сечовипускання, ніктурія, полакіурія;
- з боку репродуктивної системи і молочних залоз: імпотенція, гінекомастія;
- загальні порушення: астенія, дискомфорт, нездужання, слабкість, некардінальний біль у грудній клітці, набряки, біль;
- обстеження: збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

Валсартан

- з боку органів слуху: вертиго;
- з боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки: кашель;
- з боку травного тракту: абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота;
- загальні порушення: слабкість.

Гідрохлортіазид

- з боку системи крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, іноді з пурпурою;
- з боку імунної системи: гіперчутливість;
- з боку метаболізму та живлення: гіперкальціємія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіперхлоремічний алкалоз, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія, погіршення метаболічних ознак діабету;
- з боку психіки: депресія, безсоння/порушення сну;
- з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, парестезія;
- з боку органів зору: порушення зору;
- з боку серця: аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь);
- з боку судинної системи: ортостатична гіпотензія;
- з боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки: респіраторний дистрес, набряк легень, пневмоніт;
- з боку травного тракту: абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота, запор, зниження апетиту, діарея, нудота, панкреатит, блювання;
- з боку печінки та жовчовивідних шляхів: внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця;
- з боку шкіри та її похідних: шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація шкірної форми червоного вовчака, реакції фоточутливості, пурпура, висипання, кропив'янка, некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз;
- з боку нирок і сечовидільної системи: ниркова недостатність і порушення функції нирок;
- з боку репродуктивної системи: імпотенція;
- обстеження: підвищення рівня ліпідів, глюкозурія.

Пухлини доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кісти та поліпи).
Частота невідома: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома).

Опис виділених побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень, спостерігається залежність виникнення немеланомного раку шкіри від сукупної дози гідрохлортіазиду (сукупний доза-ефект) (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25° С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).