

Состав

действующие вещества: амлодипин, валсартан, гидрохлортиазид;
1 таблетка 5 мг/160 мг/12,5 мг содержит: амлодипина бесилата 6,94 мг, что соответствует 5 мг амлодипина; валсартана 160 мг; гидрохлортиазида 12,5 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;
оболочка: смесь для пленочного покрытия Opadry II White 32F280008 (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); лактоза, моногидрат; титана диоксид (171); полиэтиленгликоль (макрогол)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 5 мг/160 мг/12,5 мг: таблетки овальной формы с плоской поверхностью со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонисты ангиотензина II, другие комбинации.

Код АТХ C09D X01.

Фармакодинамика

В состав препарата Комбисарт Н входят три антигипертензивных средства с дополняющими друг друга механизмами для контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, валсартан – к классу антагонистов ангиотензина II, а гидрохлортиазид – к классу тиазидных диуретиков.

Комбинация этих трех компонентов характеризуется взаимодополняющим антигипертензивным действием.

Амлодипин

Амлодипин, который входит в состав препарата Комбисарт Н, ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в мышцы сердца и гладкие мышцы сосудов. Антигипертензивное действие амлодипина осуществляется путем прямого релаксирующего действия на гладкие мышцы сосудов, которое вызывает снижение резистентности периферических сосудов и артериального

давления.

Амлодипин в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией вызывает вазодилатацию, приводящую к снижению артериального давления в положении пациента лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается выраженными изменениями частоты сердечных сокращений или уровня катехоламинов в плазме крови при длительном применении.

Концентрация в плазме крови соотносится с эффектом как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к снижению резистентности почечных сосудов и повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции или протеинурии.

Валсартан

Валсартан является активным при пероральном применении, мощным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II. Валсартан действует селективно на подтип AT1- рецепторов, отвечающих за известные эффекты ангиотензина II.

Прием валсартана пациентами с артериальной гипертензией способствует снижению артериального давления без влияния на скорость пульса.

У большинства пациентов после перорального применения однократной дозы начало гипотензивного эффекта наступает в течение 2 часов, а максимальное снижение артериального давления достигается в течение 4-6 часов.

Антигипертензивный эффект длится в течение 24 часов после применения препарата. При повторном применении максимальное снижение артериального давления (при всех режимах дозирования) достигается, как правило, в течение 2-4 недель.

Гидрохлортиазид

Местом действия тиазидных диуретиков являются преимущественно дистальные извилистые каналцы почек. Подтверждено, что в корковом слое почек существуют высокородственные рецепторы, которые являются основным центром связывания для тиазидных диуретиков и ингибирования транспортировки NaCl в дистальные извилистые каналцы. Механизм действия тиазидов заключается в ингибировании переносчиков Na⁺Cl⁻, возможно, путем конкуренции за центры Cl⁻, что, в свою очередь, действует на механизмы

реабсорбции электролитов: непосредственно усиливает экскрецию натрия и хлора до приблизительно эквивалентной степени и опосредованно, благодаря мочегонному эффекту, снижает объем плазмы с дальнейшим повышением активности ренина в плазме крови, секреции альдостерона и выведением калия с мочой, а также снижением уровня калия в сыворотке крови.

Фармакокинетика

Линейность

Амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид демонстрируют линейную фармакокинетику.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

После перорального применения препарата Комбисарт Н максимальные концентрации амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида в плазме крови достигаются в течение 6-8 часов, 3 часов и 2 часов соответственно. Скорость и объем абсорбции амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида при применении препарата Комбисарт Н аналогичны показателям, которые наблюдались при применении его компонентов в качестве отдельных препаратов.

Амлодипин

Абсорбция. После перорального применения в терапевтических дозах отдельно амлодипина максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. Около 97,5 % препарата, который находится в циркулирующей крови, связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация. Амлодипин активно (приблизительно 90 %) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение. Амлодипин выводится из плазмы крови в два этапа, конечный период полувыведения составляет приблизительно 30-50 часов. Уровни равновесного состояния в плазме достигаются после постоянного применения в течение 7-8 дней. 10 % исходного амлодипина и 60 % метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

Валсартан

Абсорбция. После перорального применения отдельно валсартана его максимальные концентрации достигаются через 2-4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %. Прием пищи снижает экспозицию (как определено по AUC) валсартана приблизительно на 40 %, а максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) – приблизительно на 50 %, хотя приблизительно через 8 часов после применения концентрация валсартана является аналогичной в группах приема препарата натощак и после еды. Однако такое уменьшение показателя AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять независимо от приема пищи.

Распределение. Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет приблизительно 17 литров, что указывает на то, что валсартан не распределяется экстенсивно в тканях. Валсартан активно связывается с белками сыворотки крови (94 – 97 %), главным образом с альбуминами сыворотки крови.

Биотрансформация. Валсартан не трансформируется в значительной степени, поскольку лишь приблизительно 20 % дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит был идентифицирован в плазме крови в низких концентрациях (менее 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Выведение. Валсартан выводится преимущественно с калом (приблизительно 83 % дозы) и мочой (приблизительно 13 % дозы), главным образом в виде неизмененного препарата. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/час, а почечный клиренс – 0,62 л/час (приблизительно 30 % от общего клиренса). Период полувыведения валсартана – 6 часов.

Гидрохлортиазид

Абсорбция. Абсорбция гидрохлортиазида после перорального применения происходит быстро (T_{max} – приблизительно 2 часа). Повышение среднего AUC является линейным и пропорциональным дозе при применении в терапевтическом диапазоне доз. Не наблюдается изменений кинетики гидрохлортиазида при повторном применении, а кумуляция была минимальной при приеме 1 раз в сутки. При одновременном приеме с пищей отмечалось как повышение, так и снижение системной доступности гидрохлортиазида по сравнению с приемом натощак. Выраженность этих эффектов незначительна и имеет небольшую клиническую значимость. Абсолютная биодоступность гидрохлортиазида составляет 60 – 80 % после перорального применения.

Распределение. Видимый объем распределения составляет 4-8 л/кг.

Гидрохлортиазид в циркулирующей крови связывается с белками плазмы крови (40 – 70 %), главным образом с альбуминами сыворотки крови. Гидрохлортиазид также накапливается в эритроцитах в количестве, в 1,8 раза превышающем таковое в плазме крови.

Биотрансформация. Гидрохлортиазид выводится в неизмененном виде.

Выведение. Более 95 % абсорбированной дозы выводится в неизмененном виде с мочой. Почечный клиренс состоит из пассивной фильтрации и активной секреции в почечных канальцах. Период полувыведения – 6-15 часов.

Отдельные группы пациентов

Дети (до 18 лет)

Нет данных относительно фармакокинетики у детей.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Время достижения *Смах* амлодипина аналогично у молодых и пожилых пациентов. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, вызывая повышение показателя площади под кривой (AUC) и периода полувыведения. Средний системный показатель AUC валсартана на 70 % выше у пациентов пожилого возраста, чем у молодых пациентов, поэтому повышать дозу таким пациентам следует с осторожностью.

Системная экспозиция валсартана несколько выше у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами младшего возраста, но это не имеет клинической значимости.

Ограниченные данные указывают на то, что системный клиренс гидрохлоротиазида снижен как у здоровых добровольцев пожилого возраста, так и у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией по сравнению с младшими здоровыми добровольцами.

Поскольку три компонента препарата одинаково хорошо переносятся молодыми пациентами и пациентами пожилого возраста, рекомендуется обычный режим дозирования.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек существенно не влияет на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось, для препарата, почечный клиренс которого составляет лишь 30 % от общего плазменного клиренса, не наблюдается взаимосвязи между функцией почек и системной экспозицией валсартана.

Поэтому пациенты с нарушениями функции почек от легкой до умеренной степени могут применять препарат в обычной начальной дозе.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению показателя AUC приблизительно на 40 – 60 %. В среднем у пациентов с хроническими заболеваниями легкой и умеренной степени экспозиция (определено по показателю AUC) валсартана в 2 раза выше, чем у взрослых добровольцев (сгруппированы по возрасту, полу и массе тела). С осторожностью следует назначать препарат пациентам с заболеваниями печени.

Комбинация амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид не тестировалась относительно генотоксичности и канцерогенности, поскольку не наблюдались признаки взаимодействия между этими препаратами, представленными на рынке в течение длительного времени. Однако амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид протестированы индивидуально относительно генотоксичности и канцерогенности; были получены отрицательные результаты.

Показания

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых пациентов с артериальным давлением, адекватно контролируемым комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида, которые применяют как три отдельных препарата или как два препарата, один из которых является комбинированным.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонидам, производным дигидропиридина или к любому вспомогательному веществу;
- Беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- Нарушение функции печени, билиарный цирроз или холестаз;
- Тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²), анурия, а также пребывание на диализе;
- одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающегося фермента (иАПФ) с алискиреном в случае сахарного диабета или нарушений функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²);
- рефракторная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия;
- тяжелая гипотензия;

- шок (включая кардиогенный шок);
- обструкция выводного тракта левого желудочка (например гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследования взаимодействия препарата Комбисарт Н с другими лекарственными препаратами не проводились. В таблице ниже представлена только информация о взаимодействии с другими лекарственными препаратами, известном для каждого отдельного действующего вещества.

Однако важно учитывать, что препарат Комбисарт Н может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов.

Одновременное применение не рекомендуется		
-		
Отдельные компоненты препарата Комбисарт Н	Известные взаимодействия с такими средствами	Эффект при взаимодействии с другими лекарственными препаратами

Валсартан и гидрохлортиазид	Литий	Об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности сообщалось в течение одновременного применения лития с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, в том числе с валсартаном или с тиазидами, такими как гидрохлортиазид. Поскольку почечный клиренс снижается тиазидами, риск токсичности лития, вероятно, может увеличиваться с применением Комбисарта Н. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке во время совместного применения препаратов.
Валсартан	Калийсберегающие диуретики, добавки калия, заменители соли, содержащие калий и другие средства, которые могут повышать уровни калия	Если необходимо применение лекарственного средства, которое влияет на уровень калия, в комбинации с валсартаном, рекомендуется часто проверять уровень калия в плазме крови.
Амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может привести к увеличению эффекта снижения кровяного давления
Одновременное применение требует осторожности		
Отдельные компоненты препарата Комбисарт Н	Известные взаимодействия с такими средствами	Эффект при взаимодействии с другими лекарственными препаратами

Амлодипин	Ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Исследования при участии пациентов пожилого возраста продемонстрировали, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, возможно, при участии CYP3A4 (концентрация в плазме крови возрастает приблизительно на 50 % и эффект амлодипина усиливается). Нельзя исключить вероятность того, что более мощные ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме более выражено, чем дилтиазем.
	Индукторы CYP3A4 (противосудорожные препараты (такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой)	Концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться после одновременного применения известных индукторов CYP3A4. Поэтому следует проводить мониторинг артериального давления и корректировать дозу с учетом одновременного приема этих лекарственных средств как в течение, так и после сопутствующего лечения, особенно это касается сильных индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя продырявленного).
	Симвастатин	Применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с применением одного симвастатина. Рекомендовано снижать суточную дозу симвастатина до 20 мг пациентам, которые применяют амлодипин.

	Дантролен (инфузии)	Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, чувствительным к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественных гипертермий.
Валсартан и гидрохлортиазид	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (> 3 г/сутки) и неселективные НПВП	НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлортиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременное применение препарата Комбисарт Н и НПВП может приводить к ухудшению почечной функции и повышению уровня калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг почечной функции в начале лечения, а также соответствующую гидратацию пациента.
	Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эффлюксного переносчика (ритонавир)	Одновременное применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эффлюксного переносчика (ритонавир) могут увеличивать системную экспозицию валсартана.
	Гидрохлортиазид	Алкоголь, анестетики и седативные препараты Может наблюдаться потенцирование ортостатической гипотензии.
	Амантадин	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут повышать риск развития побочных реакций, вызванных амантадином.

	Антихолинергические препараты (такие как атропин, бипериден)	Биодоступность диуретиков тиазидного типа могут повышать антихолинергические препараты (например атропин, бипериден), очевидно, вследствие снижения желудочно-кишечной подвижности и скорости опорожнения желудка.
	Антидиабетические препараты (например инсулин и пероральные антидиабетические средства) Метформин	Может возникнуть необходимость повторно скорректировать дозу инсулина и пероральных гипогликемических средств. Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск развития лактоацидоза, индуцированного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлортиазида.
	Бета-блокаторы и диазоксид	Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с бета-блокаторами может усиливать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.
	Карбамазепин	У пациентов, получающих гидрохлортиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Поэтому таких пациентов следует предупредить о возможности развития гипонатриемических реакций, а также соответственно наблюдать за их состоянием.

	Холестирамин и смолы холестипола	Абсорбцию тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлортиазида, снижает холестирамин и другие анионообменные смолы.
	Циклоспорин	Одновременное лечение с циклоспорином может усиливать риск гиперурикемии и осложнения подагрического типа.
	Цитотоксические препараты (например циклофосфамид, метотрексат)	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут ослаблять почечную экскрецию цитотоксических препаратов (например циклофосфамида, метотрексата) и потенцировать их миелосупрессивный эффект.
	Гликозиды наперстянки	Тиазидиндуцированная гипокалиемия или гипوماгнемия могут возникать как нежелательные эффекты, способствующие развитию дигиталисиндуцированной сердечной аритмии.
	Йодосодержащие контрастные средства	В случае диуретикиндуцированной дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препаратов йода. Перед применением следует провести регидратацию.
	Лекарственные средства, влияющие на уровни калия (калийуретические диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты)	Гипокалиемический эффект гидрохлортиазида могут усиливать калийуретические диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, адренокортикотропный гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G и производные салициловой кислоты. Если такие препараты назначают с комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

	Лекарственные средства, которые применяются для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)	Может возникнуть необходимость в корректировке дозы урикозурических лекарственных средств, поскольку гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в повышении дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное назначение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, может повышать частоту возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.
	Метилдопа	Были отдельные сообщения о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.
	Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например тубокурарин)	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, потенцируют действие производных кураре.
	Прессорные амины (например норадреналин, адреналин)	Эффект прессорных аминов может быть ослаблен.
	Витамин D и соли кальция	Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с витамином D или с солями кальция может потенцировать повышение уровня кальция в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС с АРА, иАПФ или алискиреном

Одновременное применение АРА, включая валсартан, или иАПФ с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ < 60

мл/мин/1,73 м²).

Особенности применения

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не исследовали.

Пациенты с дефицитом натрия и дегидратацией

У пациентов с активированной системой ренин-ангиотензин (пациенты с дефицитом солей и/или дегидратацией, которые получают диуретики в высоких дозах), применяющие антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII), может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Рекомендуется корректировать такое состояние перед применением препарата Комбисарт Н или внимательно наблюдать за пациентом в начале лечения.

Если при применении препарата Комбисарт Н возникает выраженная артериальная гипотензия, пациенту следует принять горизонтальное положение и приподнять ноги и, если необходимо, внутривенно инфузионно ввести физиологический раствор. Лечение можно продолжать после стабилизации артериального давления.

Изменения уровней электролитов сыворотки крови

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Необходимо периодически, с соответствующими интервалами проверять уровни электролитов сыворотки крови, чтобы определить возможный электролитный дисбаланс.

Периодическое определение уровней электролитов и калия в сыворотке крови следует проводить через соответствующие промежутки времени для предупреждения возможного электролитного дисбаланса, особенно у пациентов с такими факторами риска, как нарушение функции почек, лечение другими препаратами и электролитный дисбаланс в анамнезе.

Валсартан

Одновременное применение с калийсодержащими добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут повышать уровни калия (например с гепарином), не рекомендуется. При необходимости следует контролировать уровни калия.

Гидрохлортиазид

Сообщалось о развитии гипокалиемии при лечении тиазидными диуретиками, в том числе гидрохлортиазидом.

Лечение тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид, связано с развитием гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды, в том числе гидрохлортиазид, усиливают выведение магния с мочой, что может приводить к гипомagneмией. При применении тиазидных диуретиков понижается экскреция кальция, что может приводить к гиперкальциемии.

Всем пациентам, которые получают тиазидные диуретики, необходимо проводить периодический мониторинг уровня электролитов, особенно калия, натрия и магния.

Нарушение функции почек

Нет необходимости в корректировке дозы препарата Комбисарт Н пациентам с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени (СКФ > 30 мл/мин/1,73м²).

Рекомендуется периодически контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с нарушением функции почек при применении препарата Комбисарт Н.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Стеноз почечной артерии

Комбисарт Н нужно применять с осторожностью для лечения гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки, поскольку уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови могут увеличиваться.

Трансплантация почки

На сегодня отсутствует информация относительно безопасности применения препарата Комбисарт Н пациентам, которым недавно проведена трансплантация почки.

Нарушения функции печени

Валсартан главным образом выводится в неизмененном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлинняется и показатель AUC (концентрация в плазме - время) выше у пациентов с нарушениями функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени, которые не сопровождаются холестазом, максимальная рекомендованная доза валсартана составляет 80 мг. По этой причине препарат Комбисарт Н не показан такой группе пациентов.

Ангионевротический отек

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовой щели, которые могут привести к обструкции дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки и/или языка наблюдались у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Применение препарата Комбисарт Н следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке повторное применение не рекомендуется.

Сердечная недостаточность и заболевания коронарных артерий/состояние после перенесенного инфаркта миокарда

Вследствие угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с повышенной чувствительностью возможны изменения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистами ангиотензиновых рецепторов приводит к олигурии и/или прогрессирующей азотемии (редко) с острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. О подобных результатах сообщалось в отношении валсартана.

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно в максимальной дозе препарата Комбисарт Н – 10мг/320мг/25мг, поскольку данные относительно применения препарата этой группе пациентов ограничены.

Стеноз аортального и митрального клапанов

Как и при применении других вазодилататоров, с особой осторожностью назначают препарат пациентам со стенозом аортального и митрального клапанов невысокой степени.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не следует лечить антагонистом ангиотензина II валсартаном, поскольку у них не активирована система ренин-ангиотензин. Поэтому препарат Комбисарт Н не рекомендуется для этой группы пациентов.

Системная красная волчанка

Сообщалось, что тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, обостряют или активируют течение системной красной волчанки.

Другие нарушения метаболизма

Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровни холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость корректировки дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств пациентам с сахарным диабетом.

Поскольку Комбисарт Н содержит гидрохлортиазид, он противопоказан при системной гиперурикемии. Гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови вследствие снижения клиренса мочевой кислоты и может вызвать обострение гиперурикемии, а также внезапную подагру у чувствительных пациентов.

Тиазиды могут ослаблять экскрецию кальция с мочой и вызывать периодическое и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов относительно функции паращитовидной железы.

Фоточувствительность

О случаях возникновения реакций фоточувствительности сообщалось при применении тиазидных диуретиков. Если реакции фоточувствительности возникают в течение приема препарата Комбисарт Н, рекомендуется прекратить лечение. Если возобновление применения диуретика необходимо, рекомендуется защищать открытые участки тела от солнечных лучей или искусственного УФО.

Закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид, сульфонамид были ассоциированы с аллергической реакцией, которая привела к острой транзиторной миопии и закрытоугольной глаукоме. Симптомы включали острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах и обычно появлялись в первые часы или первую неделю после начала лечения. Нелеченная закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

В первую очередь, необходимо как можно скорее прекратить применение гидрохлортиазида. В случае если внутриглазное давление остается не контролируемым, следует рассмотреть необходимость немедленного медикаментозного или хирургического лечения. Факторами риска развития закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Общие

С осторожностью назначают препарат пациентам, у которых наблюдалась гиперчувствительность к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II. Возникновение реакций гиперчувствительности к гидрохлортиазиду более вероятно у пациентов с аллергией и астмой.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Рекомендуется с осторожностью, в частности часто контролируя артериальное давление, назначать препарат пациентам пожилого возраста, особенно максимальные дозы Комбисарта Н-10мг/320мг/25мг, поскольку данные относительно применения препарата пациентам этой группы ограничены.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сопутствующее применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, с другими агентами, действующими как РААС, может приводить к повышению случаев гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек по сравнению с монотерапией. Необходимо наблюдать за кровяным давлением, функцией почек и уровнем электролитов у пациентов, принимающих Комбисарт Н и другие агенты, действующие как РААС.

Необходимо с осторожностью применять антагонисты рецепторов ангиотензина, включая валсартан, с другими агентами, блокирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

Сопутствующее применение препарата Комбисарт Н с антагонистами рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мг/мин/1,73 м²) или с сахарным диабетом.

Немеланомный рак кожи. Результаты двух последних фармакоэпидемиологических исследований (согласно датским общенациональным источникам информации, включая датский реестр случаев рака и государственный реестр назначенных лекарств) показали совокупную дозозависимую связь между применением гидрохлортиазида и возникновением базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может быть причиной развития данных патологий. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на предмет новых очагов поражения, а также изменений в уже существующих и сообщать о любых подозрительных поражениях кожи.

Подозрительные поражения кожи подлежат гистологическому исследованию при помощи биопсии.

Пациентам следует рекомендовать ограничить нахождение под солнечными лучами и УФ-лучами и использовать надлежащую защиту при нахождении под солнечными лучами и УФ-лучами с целью минимизации риска рака кожи.

Целесообразность применения гидрохлортиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов с раком кожи в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

У пациентов, применяющих Комбисарт Н, может возникать головокружение или ощущение слабости после приема препарата, поэтому они должны учитывать это при управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами.

Амлодипин может слабо или умеренно влиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Если пациенты при применении амлодипина испытывают головокружение, головную боль, усталость или тошноту, их реакция может нарушаться.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Амлодипин

Исследование безопасности амлодипина во время беременности не проводились.

Применение во время беременности рекомендуется, только если отсутствует более безопасный альтернативный препарат и если само заболевание несет больший риск для беременной и эмбриона.

Валсартан

Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения лекарственным средством подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида в период беременности, особенно в I триместре, ограничен. Данных, полученных во время исследований на животных, недостаточно.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Фармакологический механизм действия гидрохлортиазида позволяет утверждать, что применение этого препарата в период II и III триместров беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и вызывать возникновение фетальных и неонатальных реакций, таких как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения, а также может ассоциироваться с другими побочными реакциями, которые наблюдаются у взрослых.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Нет опыта применения препарата Комбисарт Н беременным женщинам. Имеющиеся данные относительно компонентов препарата позволяют утверждать, что применение препарата Комбисарт Н противопоказано.

Период кормления грудью

Амлодипин выводится в грудное молоко. Часть материнской дозы, полученной младенцем, оценивалась с межквартильным диапазоном 3–7 %, максимально 15

%. Влияние амлодипина на младенца неизвестно. Нет информации относительно применения валсартана в период кормления грудью. Гидрохлортиазид экскретируется в грудное молоко, поэтому применение препарата Комбисарт Н в период кормления грудью противопоказано.

Способ применения и дозы

Способ применения

Комбисарт Н можно применять независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целыми, запивая водой, в одно и то же время суток, желательно утром.

Дозирование

Рекомендованная доза препарата Комбисарт Н – 1 таблетка в сутки, желательно утром.

Перед переходом на применение препарата Комбисарт Н состояние пациента должно быть контролируемым неизменными дозами монопрепаратов, которые принимают одновременно. Доза препарата Комбисарт Н должна зависеть от доз отдельных компонентов комбинации, которые применяются на момент смены препарата.

Максимальная рекомендованная доза препарата Комбисарт Н – 10мг/320мг/25мг.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции почек

Поскольку в состав препарат входит гидрохлортиазид, препарат Комбисарт Н противопоказан пациентам с анурией и тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Одновременное применение препарата Комбисарт Н с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мг/мин/1,73 м²). Нет необходимости в корректировке дозы пациентам с нарушениями функции почек от легкой до умеренной степени.

Сахарный диабет

Одновременное применение препарата Комбисарт Н с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

Нарушение функции печени

Поскольку в состав препарата входят гидрохлортиазид и валсартан, препарат Комбисарт Н противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени, которые не сопровождаются холестазом, максимальная рекомендованная доза валсартана составляет 80 мг, поэтому Комбисарт Н не показан для этой группы пациентов.

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени рекомендации по дозировке амлодипина не установлены.

Сердечная недостаточность и заболевания коронарных артерий

Опыт применения препарата Комбисарт Н, особенно в максимальных дозах, пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий ограничен. Рекомендуется с осторожностью применять препарат пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно максимальную дозу препарата Комбисарт Н – 10мг/320мг/25мг.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Рекомендуется с осторожностью, в частности часто контролируя артериальное давление, назначать препарат пациентам пожилого возраста, особенно максимальные дозы препарата Комбисарт Н – 10мг/320мг/25мг, поскольку данные относительно применения препарата этой группе пациентов ограничены.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены, поэтому препарат не применяют пациентам этой возрастной группы.

Передозировка

Симптомы

Нет данных о передозировке препарата Комбисарт Н. Основным симптомом передозировки – возможная выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может приводить к выраженной вазодилатации периферических сосудов и, возможно, рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и потенциальной пролонгированной системной гипотензии, включая шок с летальным исходом.

Лечение

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Клинически выраженная артериальная гипотензия при передозировке препарата Комбисарт Н требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг функции сердца и дыхательной системы, удерживание нижних конечностей в приподнятом положении, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Сосудосуживающие препараты могут быть уместными для восстановления тонуса сосудов и артериального давления при условии, что нет противопоказаний для их применения. Внутривенное введение кальция глюконата может быть эффективным для реверсии эффектов блокады кальциевых каналов.

Амлодипин

Если после приема препарата прошло немного времени, следует рассмотреть вопрос об индукции рвоты или промывании желудка. При назначении активированного угля сразу же или через 2 часа после приема амлодипина абсорбция амлодипина выражено снижалась.

Маловероятно, что амлодипин выводится при гемодиализе.

Валсартан

Маловероятно, что валсартан выводится при гемодиализе.

Гидрохлортиазид

Передозировка гидрохлортиазидом сопровождается дефицитом электролитов (гипокалиемией, гипохлоремией) и гиповолемией вследствие чрезмерного диуреза. Наиболее частыми симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к спазмам мышц и/или обострение аритмии, связанной с одновременным применением гликозидов наперстянки или некоторых антиаритмических лекарственных средств.

Уровень, до которого гидрохлортиазид выводится при проведении гемодиализа, не установлен.

Побочные реакции

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

- со стороны метаболизма и питания: анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия;
- со стороны психики: бессонница/нарушение сна;
- со стороны нервной системы: нарушение координации, головокружение, головокружение постуральное, головокружение при напряжении,

дистевзия, головная боль, летаргия, парестезия, периферическая нейропатия, сонливость, синкопе;

- со стороны органов зрения: нарушение зрения;
- со стороны органов слуха: вертиго;
- со стороны сердца: тахикардия;
- со стороны сосудистой системы: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, флебит, тромбофлебит;
- со стороны респираторного тракта, органов средостения и грудной клетки: кашель, диспноэ, раздражение горла;
- со стороны пищеварительного тракта: абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота, неприятный запах при дыхании, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота;
- со стороны кожи и ее производных: гипергидроз, зуд;
- со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в спине, опухание суставов, спазмы мышц, мышечная слабость, миалгия, боль в конечностях;
- со стороны почек и мочевыделительной системы: повышение уровня креатинина в сыворотке крови, полакиурия, острая почечная недостаточность;
- со стороны репродуктивной системы: импотенция;
- общие нарушения: абазия, нарушение походки, астения, дискомфорт, недомогание, слабость, некардиальная боль в грудной клетке, отеки;
- обследование: повышение уровня азота мочевины, повышение уровня мочевой кислоты в крови, снижение уровня калия в сыворотке крови, увеличение массы тела.

Амлодипин

- со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения, иногда с пурпурой;
- со стороны иммунной системы: гиперчувствительность;
- со стороны метаболизма и питания: гипергликемия;
- со стороны психики: бессонница/нарушение сна, изменения настроения, смущение;
- со стороны нервной системы: головокружение, дистевзия, экстрапирамидальный синдром, головная боль, гипертония, парестезия, периферическая нейропатия, сонливость, синкопе, тремор, гипозестезия;
- со стороны органов зрения: нарушение зрения;
- со стороны органов слуха: звон в ушах;
- со стороны сердца: пальпитация, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда;

- *со стороны сосудистой системы:* приливы крови, артериальная гипотензия, васкулит;
- *со стороны респираторного тракта, органов средостения и грудной клетки:* кашель, диспноэ, ринит;
- *со стороны пищеварительного тракта:* абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота, изменение частоты дефекации, диарея, сухость во рту, диспепсия, гастрит, гиперплазия десен, тошнота, панкреатит, рвота;
- *со стороны печени и желчевыводящих путей:* повышение уровня ферментов печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови (больше связано с холестазом), гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха;
- *со стороны кожи и ее производных:* алопеция, ангионевротический отек, мультиформная эритема, экзантема, гипергидроз, реакции фоточувствительности, зуд, пурпура, сыпь, изменение цвета кожи, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке;
- *со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, боль в спине, спазмы мышц, миалгия, отек лодыжки;
- *со стороны почек и мочевыделительной системы:* нарушение мочеиспускания, никтурия, полакиурия;
- *со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* импотенция, гинекомастия;
- *общие нарушения:* астения, дискомфорт, недомогание, слабость, некардинальная боль в грудной клетке, отеки, боль;
- *обследование:* увеличение массы тела, уменьшение массы тела.

Валсартан

- *со стороны органов слуха:* вертиго;
- *со стороны респираторного тракта, органов средостения и грудной клетки:* кашель;
- *со стороны пищеварительного тракта:* абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота;
- *общие нарушения:* слабость.

Гидрохлортиазид

- *со стороны системы крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз, угнетение костного мозга, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, иногда с пурпурой;
- *со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность;

- со стороны метаболизма и питания: гиперкальциемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперхлоремический алкалоз, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, нарушение метаболических признаков диабета;
- со стороны психики: депрессия, бессонница/нарушение сна;
- со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия;
- со стороны органов зрения: нарушение зрения;
- со стороны сердца: аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий);
- со стороны сосудистой системы: ортостатическая гипотензия;
- со стороны респираторного тракта, органов средостения и грудной клетки: респираторный дистресс, отек легких, пневмонит;
- со стороны пищеварительного тракта: абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота, запор, снижение аппетита, диарея, тошнота, панкреатит, рвота;
- со стороны печени и желчевыводящих путей: внутрипеченочный холестаз, желтуха;
- со стороны кожи и ее производных: кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной формы красной волчанки, реакции фоточувствительности, пурпура, сыпь, крапивница, некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз;
- со стороны почек и мочевыделительной системы: почечная недостаточность и нарушение функции почек;
- со стороны репродуктивной системы: импотенция;
- обследование: повышение уровня липидов, глюкозурия.

Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы). Частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

Описание выделенных побочных реакций

Немеланомный рак кожи: согласно данным эпидемиологических исследований, наблюдается зависимость возникновения немеланомного рака кожи от совокупной дозы гидрохлортиазида (совокупный доза-эффект) (см. раздел «Особенности применения»).

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).