

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «__» _____ 20__ г
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Ко-Валодип

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг/160 мг/12,5 мг; 10 мг/160 мг/12,5 мг; 10 мг/160 мг/25 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно - сосудистая система. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензина II антагонисты, комбинации. Ангиотензина II антагонисты, другие комбинации. Валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид.

Код АТХ C09DX01

Показания к применению

- *лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых в качестве заместительной терапии*, артериальное давление которых контролируется комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида, принимаемых либо в виде трех отдельных лекарственных препаратов или в виде двух препаратов, один из которых является комбинированным

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активным субстанциям амлодипина, валсартана, гидрохлоротиазида, другим производным сульфонида, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ
- печеночная недостаточность, цирроз печени или желчный холестаз
- наследственный ангионевротический отек или ангионевротический отек при предшествующем лечении ингибитором АКФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²), анурия, пациенты на гемодиализе
- одновременное применение препарата Ко-Валодип с блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II) или с препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/ 1,73 м²)
- рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия
- тяжелая артериальная гипотензия
- шок (включая кардиогенный шок)
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая гипертрофическую обструктивную кардиомиопатию и клинически значимый стеноз аорты)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Необходимые меры предосторожности при использовании

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Пациенты с гипонатриемией и/или сниженным объемом циркулирующей крови.

При применении препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид в максимальной суточной дозе (10 мг/320 мг/25 мг) у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией средней и тяжелой степени в 1,7% случаев наблюдалось развитие выраженной артериальной гипотензии, включая ортостатическую гипотензию, по сравнению с 1,8% пациентов, получавших валсартан/гидрохлоротиазид в дозе (320 мг/25 мг), с 0,4 % пациентов, получавших амлодипин/валсартан в дозе (10 мг/320 мг) и 0,2% пациентов, получавших гидрохлоротиазид/амлодипин в дозе (25 мг/10 мг).

У пациентов с гипонатриемией и/или сниженным объемом циркулирующей крови, получающих высокие дозы диуретиков, после начала лечения препаратом амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид может развиваться

симптоматическая гипотензия. Амлодипин/валсартан/ гидрохлоротиазид следует применять только после коррекции предшествующего дефицита натрия и/или объема циркулирующей крови.

Если при применении препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид возникает выраженная артериальная гипотензия, пациенту следует принять горизонтальное положение и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. Лечение может быть продолжено после стабилизации артериального давления.

Изменения уровней сывороточных электролитов

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

В комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид противоположные эффекты валсартана в дозе 320 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг, оказываемые на сывороточный калий, приблизительно сбалансировали друг друга у многих пациентов. У других пациентов преобладал один из двух эффектов. Необходимо проводить периодическое определение содержания электролитов в сыворотке в соответствующие интервалы с целью определения возможного электролитного дисбаланса.

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

Валсартан

Одновременное применение с калийсодержащими добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут повышать уровень калия (например, с гепарином), не рекомендовано. Необходим соответствующий мониторинг уровня калия.

Гидрохлоротиазид

Лечение препаратом амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид следует начинать только после коррекции гипокалиемии и сопутствующей гипомagneмией. Тиазидные диуретики могут спровоцировать развитие гипокалиемии или усугубить уже существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью у пациентов с состояниями, сопровождающимися повышенной потерей калия, например, нефропатии, сопровождающиеся потерей электролитов, и прerenальные (кардиогенные) нарушения функции почек. Если, во время терапии гидрохлоротиазидом, развивается гипокалиемия, применение препарата

амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид необходимо прекратить до стабильной коррекции баланса калия.

Тиазидные диуретики могут спровоцировать развитие гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза или усугубить уже существующую гипонатриемию. Наблюдалась гипонатриемия, сопровождающаяся неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая потеря ориентации, апатия). Лечение гидрохлоротиазидом следует начинать только после коррекции уже существующей гипонатриемии. В случае быстрого снижения уровня натрия или развития тяжелой формы гипонатриемии во время терапии препаратом амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, лечение следует прекратить до нормализации уровня натрия.

У всех пациентов, получающих тиазидные диуретики, необходимо проводить периодический мониторинг уровня электролитов, особенно калия, натрия и магния.

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики могут вызывать азотемию у пациентов с хроническим заболеванием почек. При применении препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с нарушением функции почек, рекомендуется периодический контроль уровня электролитов (в том числе калия), креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, анурией или пациентам, находящимся на диализе.

Коррекция дозы препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (СКФ >30 мл/мин/1,73 м²) не требуется.

Стеноз почечной артерии

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью при лечении артериальной гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки в виду возможного увеличения уровня мочевины крови и сывороточного креатинина у данных пациентов.

Трансплантация почки

На данный момент опыт безопасного применения препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Нарушение функции печени

Валсартан, главным образом, выводится в неизменном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется, а показатель AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации относительно

дозировки не установлены. Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, не сопровождающихся холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг, по этой причине препарат амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид не показан для данной группы пациентов.

Ангионевротический отек

Ангионевротический отек, включая отек гортани и голосовой щели, приводящий к обструкции дыхательных путей и/или к отеку лица, губ, глотки и/или языка, отмечался у пациентов, проходивших терапию валсартаном. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе ангионевротический отек при применении других препаратов, в том числе ингибиторов АКФ. Препарат амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид следует немедленно отменить, если у пациентов развивается ангионевротический отек, при этом повторное применение не рекомендуется.

Сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца / состояние после перенесенного инфаркта миокарда

Вследствие угнетения ренин–ангиотензин–альдостероновой системы у предрасположенных пациентов могут ожидать изменения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, лечение ингибиторами АКФ и антагонистами ангиотензиновых рецепторов ассоциировалось с олигурией и/или прогрессирующей азотемией (в редких случаях) с острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. О подобных результатах сообщалось и в отношении валсартана. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью или постинфарктным состоянием всегда должна включать оценку состояния функции почек.

У пациентов с сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)) неишемической этиологии применение амлодипина ассоциировалось с увеличением частоты случаев развития отека легких при отсутствии достоверной разницы в частоте обострения сердечной недостаточности по сравнению с плацебо.

Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, так как возможно увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода в будущем.

Рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, особенно максимальную дозу препарата амлодипин/валсартан/ гидрохлоротиазид 10

мг/320 мг/25 мг, поскольку данные относительно применения препарата в этой группе пациентов ограничены.

Стеноз аортального и митрального клапанов

Как и при применении других вазодилататоров, с особой осторожностью применяют препарат у пациентов с стенозом митрального или стенозом аортального клапанов легкой, умеренной и тяжелой степени.

Беременность

Во время беременности не следует начинать приём АРА II (антагонисты рецепторов ангиотензина II). За исключением случаев, когда продолжение лечения АРА II считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное гипотензивное лечение, которое должно иметь установленный профиль безопасности при применении во время беременности. При подтверждении факта беременности, лечение АРА II следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не следует применять антагонист ангиотензина II валсартан, поскольку у них не активирована ренин ангиотензиновая система. Поэтому препарат амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид не рекомендуется для этой группы пациентов.

Системная красная волчанка

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут обострять или активизировать системную красную волчанку.

Другие нарушения метаболизма

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе и повышать уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств у пациентов с сахарным диабетом.

Поскольку препарат содержит гидрохлоротиазид, комбинация амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид противопоказана при системной гиперурикемии. Гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови вследствие снижения клиренса мочевой кислоты и может вызвать обострение гиперурикемии, а также вызвать обострение подагры у восприимчивых пациентов.

Тиазиды снижают выведение кальция с мочой и могут вызывать периодическое и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция.

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с гиперкальциемией, препарат следует применять только после коррекции предшествующей гиперкальциемии. В случае развития гиперкальциемии во время терапии препаратом амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, лечение следует прекратить. Уровень кальция в сыворотке крови следует периодически контролировать во время лечения тиазидами. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Применение тиазидов следует отменить до проведения тестов на функцию паращитовидной железы.

Фоточувствительность

О случаях реакции фоточувствительности сообщалось при применении тиазидных диуретиков. Если реакции фоточувствительности возникают в течение приема препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, рекомендуется прекратить лечение. Если повторное применение диуретика считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки тела от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового облучения.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с выпадением поля зрения, преходящей миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах, что обычно наблюдается в течение нескольких часов до недель с момента начала приема препарата. Отсутствие лечения острой закрытоугольной глаукомы может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение заключается в срочном прекращении приема лекарственного средства. При неконтролируемом внутриглазном давлении может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергических реакций на сульфонамид или пенициллин.

Общие предостережения

С осторожностью применяют препарат у пациентов, у которых ранее наблюдалась гиперчувствительность к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II. Возникновение реакций гиперчувствительности к гидрохлоротиазиду более вероятно у пациентов с аллергией и бронхиальной астмой.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Рекомендовано с осторожностью применять препарат у пациентов пожилого возраста, особенно максимальную дозу препарата

амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку данные относительно применения препарата в этой группе пациентов ограничены. У таких пациентов необходимо чаще контролировать артериальное давление.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют доказательства, свидетельствующие о том, что одновременное применение ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушение функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому, двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

В случае особой необходимости в применении терапии двойной блокады ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии регулярного контроля функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не рекомендуется одновременно применять ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Немеланомный рак кожи

Был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) [базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)] после применения более высоких суммарных доз гидрохлоротиазида. Фотосенсибилизирующие действия гидрохлоротиазида могут выступать в качестве возможного механизма развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и о незамедлительном предоставлении сообщений о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и ультрафиолетовых лучей, а в случае воздействия лучей, пациентам рекомендуется наносить соответствующую защиту, чтобы минимизировать риск развития рака кожи. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть применение гидрохлоротиазида.

Острые токсикологические поражения дыхательных путей,

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острого токсического поражения дыхательных путей, включая острый респираторный дистресс-

синдром (ОРДС), после приема гидрохлортиазида. Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут и часов после приема гидрохлортиазида. В начале симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и гипотензию. Если подозреваются диагноз ОРДС, препарат следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлортиазида.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Специальных исследований взаимодействия препарата амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид с другими лекарственными средствами не проводилось. Поэтому в данном разделе представлена только информация о взаимодействии каждого отдельного активного вещества с другими лекарственными средствами.

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

Одновременное применение не рекомендуется

Отдельные компоненты препарата амлодипин / валсартан / гидрохлортиазид	Известны взаимодействия со следующими средствами	Эффекты при взаимодействии с другими лекарственными препаратами
Валсартан и гидрохлортиазид	Литий	Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами АКФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, в том числе валсартаном или тиазидами. Поскольку почечный клиренс лития снижается тиазидами, риск токсичности лития, вероятно, может увеличиваться при применении препарата амлодипин/ валсартан/гидрохлортиазид. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови во время совместного применения препаратов.
Валсартан	Калийсберегающие диуретики, добавки калия, заменители соли, содержащие калий и другие вещества,	Если необходимо применение лекарственного препарата, влияющего на уровень калия, в комбинации с валсартаном, рекомендуется частый мониторинг уровня калия в плазме крови.

	которые могут повышать уровень калия	
Амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов его биодоступность может повышаться и приводить усилению гипотензивного эффекта.
Одновременное применение, требующее осторожности		
Амлодипин	Ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые азолы, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), может привести к значительному увеличению воздействия амлодипина. Клинические последствия этих фармакокинетических взаимодействий могут быть более выраженными у людей пожилого возраста. Таким образом, может потребоваться клиническое наблюдение и коррекция дозы.
	Индукторы CYP3A4 (противосудорожные препараты [такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, препараты зверобоя продырявленного)	При одновременном применении с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Таким образом, следует проводить контроль артериального давления и регулировать дозу как во время, так и после сопутствующего лечения, особенно с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный).
	Симвастатин	Одновременное применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводило к увеличению экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с применением только симвастатина. Рекомендуется снижение суточной дозы симвастатина до 20 мг пациентам, принимающим амлодипин.
	Датролен (инфузии)	У животных наблюдались летальные случаи вентрикулярных фибрилляций и

		кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после внутривенного введения верапамила и дантролена. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, чувствительным к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.
Валсартан и гидрохлоротиазид	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту (>3 г/сутки) и неселективные НПВП	НПВП могут снижать гипотензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлоротиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременное применение препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид и НПВП может приводить к нарушению функции почек и повышению уровня калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг функции почек в начале лечения, а также обеспечивать соответствующую гидратацию пациента.
Валсартан	Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир)	Результаты исследований <i>in vitro</i> на ткани печени человека показали, что валсартан является субстратом транспортера печеночного поглощения OATP1B1 и печеночного эфлюксного транспортера MRP2. Одновременное применение ингибиторов транспортера поглощения (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного транспортера (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана.
Гидрохлоротиазид	Алкоголь, барбитураты и наркотические средства	Одновременное применение тиазидных диуретиков и веществ, которые также оказывают гипотензивный эффект (например, снижают активность симпатической части центральной нервной системы или оказывают прямое сосудорасширяющее действие), может усиливать ортостатическую гипотензию.
	Амантадин	Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут повышать риск развития побочных реакций, вызванных амантадином.
	Антихолинергич	Антихолинергические препараты (например,

	еские средства и другие лекарственные средства, влияющие на перистальтику желудка	атропин, бипериден) могут повышать биодоступность диуретиков тиазидного типа, очевидно вследствие снижения желудочно–кишечной перистальтики и скорости опорожнения желудка. В отличие от этого, предполагается, что прокинети́ческие вещества, такие как цизаприд, могут снизить биодоступность диуретиков тиазидного типа.
	Противодиабетические препараты (например инсулин и пероральные противодиабетические средства)	Тиазиды могут снижать толерантность к глюкозе. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы противодиабетического лекарственного средства.
	Метформин	Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск развития лактоацидоза, индуцированного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлоротиазида.
	Бета-блокаторы и diazoxid	Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с бета-блокаторами может повышать риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект diazoxida.
	Циклоспорин	Одновременное применение с циклоспорином может повышать риск развития гиперурикемии и осложнений подагрического типа.
	Цитотоксические препараты	Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов (например, циклофосфамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивные эффекты.
	Гликозиды наперстянки	Тиазид-индуцированная гипокалиемия или гипوماгнемия могут возникать как нежелательные эффекты, способствующие развитию дигиталис-индуцированной сердечной аритмии.
	Йодсодержащие контрастные средства	В случае диуретик-индуцированной дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при введении высоких доз йодсодержащих препаратов. Перед применением

		у пациентов следует провести регидратацию.
Ионообменные смолы		Абсорбцию тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, снижает холестирамин или колестипол, что может привести к субтерапевтическим эффектам тиазидных диуретиков. Однако, регулирование дозирования гидрохлоротиазида и смол, при котором, гидрохлоротиазид применяется, по крайней мере, за 4 часа до или 4-6 часов после применения смол, потенциально минимизирует взаимодействие.
Лекарственные препараты, влияющие на уровень калия в сыворотке крови	на кортикостероиды, слабительные средства, в adrenokortikotropnyy гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексолол, пенициллин G и производные салициловой кислоты. Если такие препараты назначают с комбинацией амлодипин/валсартан/ гидрохлоротиазид,	Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида могут усиливать калийуретические диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, adrenokortikotropnyy гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексолол, пенициллин G и производные салициловой кислоты. Если такие препараты назначают с комбинацией амлодипин/валсартан/ гидрохлоротиазид, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.
Лекарственные препараты, влияющие на уровень натрия в сыворотке крови	на применении с такими препаратами, как антидепрессанты, нейролептики,	Гипонатриемическое действие диуретиков может быть усилено при совместном применении с такими препаратами, как антидепрессанты, нейролептики, противоэпилептические препараты и т.д. Необходимо соблюдать осторожность при длительном применении данных препаратов.
Лекарственные препараты, способные вызывать пируэтную желудочковую тахикардию		Из-за риска развития гипокалиемии необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении гидрохлоротиазида и лекарственных препаратов, способных вызывать пируэтную желудочковую тахикардию, особенно, антиаритмических препаратов класса Ia и класса III и некоторых нейролептических средств.
Лекарственные препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфипиразон и аллопуринол)		Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических лекарственных препаратов, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в повышении дозы пробенецида или сульфипиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может увеличить частоту возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

	Метилдопа	Имеются некоторые данные о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.
	Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например тубокурарин)	Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, усиливают действие производных кураре.
	Другие гипотензивные лекарственные средства	Тиазиды усиливают гипотензивное действие других гипотензивных препаратов (например, гуанетидина, метилдопы, бета-блокаторов, вазодилататоров, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и прямых ингибиторов ренина [ПИР]).
	Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин)	Гидрохлоротиазид может снизить ответ на прессорные амины, например, норадреналин. Клиническая значимость данного эффекта неоднозначна и недостаточна для исключения их применения.
	Витамин D и соли кальция	Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или солями кальция может повышать уровень кальция в сыворотке крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков может привести к гиперкальциемии у пациентов, предрасположенных к гиперкальциемии (например, гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования или опосредованные витамином D состояния) за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Двойная блокада РААС с помощью БРА, ингибиторов АКФ или алискирена

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АКФ, БРА или алискирена связана с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, действующего на РААС.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Данные о применении препарата Ко-Валодип у детей и подростков в возрасте до 18 лет по показанию эссенциальная артериальная гипертензия отсутствуют.

Во время беременности или лактации

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности у человека не установлена. В исследованиях на животных отмечена репродуктивная токсичность при введении высоких доз. Применение при беременности рекомендуется только в случаях отсутствия более безопасной альтернативы и когда заболевание несет больший риск для матери и плода.

Валсартан

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) не рекомендовано во время первого триместра беременности. Применение АРА II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного действия при применении ингибиторов АКФ в течение первого триместра беременности не были убедительными; однако небольшое повышение риска не исключено. Несмотря на отсутствие контролируемых эпидемиологических данных о риске, связанном с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II, аналогичные риски могут существовать и для данного класса лекарственных препаратов. За исключением случаев, когда продолжение лечения антагонистами рецепторов ангиотензина II считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативную гипотензивную терапию с установленным профилем безопасности при применении во время беременности. В случае установления наступления беременности терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) должна быть немедленно прекращена и при необходимости должна быть начата альтернативная терапия.

Известно, что применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместрах вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамниоз, задержку окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

В случаях применения антагонистов рецепторов ангиотензина II в течении второго триместра беременности, рекомендуется проведение УЗИ функции почек и черепа.

Новорожденных, матери которых в период беременности принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, следует наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра. Исследования на животных являются недостаточными.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. На основе фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида, можно ожидать, что его применение во втором и третьем триместре беременности может нарушить фетоплацентарное кровоснабжение и вызвать у новорожденного младенца такие нарушения, как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопению.

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Опыт применения амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазида у беременных женщин отсутствует. На основании существующих данных отдельных компонентов препарата, применение амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазида не рекомендуется в первом триместре и противопоказано во втором и третьем триместре беременности.

Период лактации

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, получаемой младенцем, оценивалась в интерквартильном диапазоне от 3% до 7%, с максимальным значением 15%. Влияние амлодипина на грудных детей неизвестно.

Данные о применении валсартана во время грудного вскармливания отсутствуют.

Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком в небольшом количестве. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут ингибировать выработку молока.

Применение амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания не рекомендуется. Если амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид применяется в период грудного вскармливания, то дозы препарата должны быть максимально низкими. Пациенток следует перевести на альтернативную терапию лекарственными препаратами с хорошо изученным профилем безопасности при грудном вскармливании, особенно, если ребенок новорожденный или недоношенный.

Натрий

Данное лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, то есть, практически не содержит натрия.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациенты при приеме амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазида при управлении автотранспортом и работе с потенциально опасными механизмами должны учитывать возможное развитие головокружения или слабости.

Амлодипин может слабо или умеренно влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Если пациенты при приеме амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазида отмечают появление головокружения, головной боли, усталости или тошноты, то способность реагировать может быть нарушена.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Рекомендуемая доза Ко-Валодипа составляет одна таблетка в сутки, желательно утром.

Перед переходом на применение препарата Ко-Валодипа состояние пациента должно контролироваться приемом стабильных доз монопрепаратов, принимаемых в одно и то же время суток. Доза препарата Ко-Валодипа должна основываться на дозах отдельных компонентов комбинации, применяемых на момент смены препарата.

Максимальная рекомендуемая доза амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазида составляет 10 мг/320 мг/25 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку в состав препарата входит гидрохлоротиазид, препарат Ко-Валодип противопоказан пациентам с анурией и у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²).

Коррекция начальной дозы для пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку в состав препарата входит компонент валсартан, препарат Ко-валодип противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней тяжести, не сопровождающихся холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг, по этой причине препарат Ко-валодип не показан для данной группы пациентов. Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендации по дозировке амлодипина не установлены. При переводе пациентов с артериальной гипертензией и с нарушением функции печени на приём препарата Ко-Валодип, следует применять минимальную дозу компонента амлодипина.

Сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца

Опыт применения препарата амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазид, особенно, в максимальных дозах, у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца ограничен. Рекомендовано с осторожностью

применять препарат у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, особенно, максимальную дозу препарата 10 мг/320 мг/25 мг.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

У пациентов пожилого возраста препарат рекомендуется применять с осторожностью, особенно, максимальную дозу препарата 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку данные относительно применения препарата в данной группе пациентов ограничены. У таких пациентов необходимо чаще контролировать артериальное давление. При переводе пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией на приём препарата Ко-Валодип, следует применять минимальную дозу компонента амлодипина.

Дети

Данные о применении препарата Ко-Валодип у детей и подростков в возрасте до 18 лет по показанию эссенциальная артериальная гипертензия отсутствуют.

Метод и способ введения

Для приема внутрь.

Ко-Валодип можно принимать независимо от времени приема пищи.

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

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

В случае приема дозы препарата Ко-Валодип больше, чем назначено, следует немедленно обратиться к врачу. Вероятно, может потребоваться медицинская помощь.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

При пропуске приема препарата пациенту следует принять дозу сразу же как только вспомнит, и затем следующую дозу следует принять в обычное время. Если пришло время для приема следующей дозы, следует принять таблетку в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата (2 таблетки в один прием) с целью компенсации пропущенной.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При возникновении дополнительных вопросов по применению данного лекарственного препарата следует обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Как и все лекарственные препараты, данный препарат может вызывать побочные эффекты, хотя не у всех.

Как и в случае с другими комбинированными препаратами, содержащими три активных вещества, нельзя исключить побочные эффекты, связанные с каждым отдельным компонентом. Побочные эффекты, о которых сообщалось при применении комбинации амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид или одного из трех его активных веществ перечислены ниже и могут возникать при применении препарата Ко-Валодип.

Некоторые побочные эффекты могут быть серьезными и требуют немедленной медицинской помощи.

Немедленно обратитесь к врачу, если у вас возникнут какие-либо из следующих серьезных побочных эффектов после приема этого лекарства:

Часто (может поражать до 1 человека из 10)

- головокружение
- пониженное артериальное давление (тошнота, головокружение, внезапная потеря сознания)

Нечасто (может поражать до 1 человека из 100)

- резкое снижение диуреза (нарушение функции почек)

Редко (может поражать до 1 человека из 1000)

- самопроизвольное кровотечение
- аритмия
- заболевание печени

Очень редко (может поражать до 1 человека из 10 000)

- внезапная одышка, боль в груди, одышка или затрудненное дыхание
- отек век, лица или губ
- отек языка и горла, вызывающий сильное затруднение дыхания
- тяжелые кожные реакции, включая выраженную кожную сыпь, крапивницу, покраснение кожи по всему телу, сильный зуд, образование волдырей, шелушение и отек кожи, воспаление слизистых оболочек (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) или другие аллергические реакции
- инфаркт миокарда
- воспаление поджелудочной железы, которое может вызывать сильную боль в животе и спине, сопровождающуюся ухудшением самочувствия
- слабость, гематомы, повышение температуры тела и частые инфекции
- скованность

Другие побочные эффекты могут включать в себя:

Очень часто (может поражать более 1 из 10 человек)

- низкий уровень калия в крови
- повышение содержания липидов в крови

Часто (может поражать до 1 из 10 человек)

- сонливость
- учащенное сердцебиение (осознание своего сердцебиения)
- приливы
- отеки (отек)
- боль в животе
- дискомфорт в желудке после еды
- усталость
- головная боль
- учащенное мочеиспускание
- высокий уровень мочевой кислоты в крови
- низкий уровень магния в крови
- низкий уровень натрия в крови
- головокружение, обморок при вставании
- снижение аппетита
- тошнота, рвота
- зуд, сыпь, другие виды сыпи
- неспособность достичь или поддерживать эрекцию
- вирусная инфекция

Нечасто (может поражать до 1 из 100 человек)

- быстрое сердцебиение
- ощущение вращения
- расстройство зрения
- дискомфорт в желудке
- боль в груди
- повышение содержания азота мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови
- высокий уровень кальция, липидов или натрия в крови
- снижение содержания калия в крови
- запах изо рта
- диарея
- сухость во рту
- увеличение веса
- потеря аппетита

- изменение вкуса
- боль в спине
- отечность суставов
- мышечные судороги/слабость/боль
- боль в конечностях
- неспособность стоять или ходить
- слабость
- нарушение координации
- головокружение при вставании или после тренировки
- утомляемость
- нарушение сна
- покалывание или онемение
- нейропатия
- внезапная, временная потеря сознания
- низкое артериальное давление при стоянии
- кашель
- одышка
- першение в горле
- повышенное потоотделение
- зуд
- отек, покраснение и боль вдоль вены
- покраснение кожи
- дрожь
- перепады настроения
- тревожность
- депрессия
- бессонница
- аномалии вкуса
- обморок
- снижение болевой чувствительности
- расстройство зрения
- визуальные нарушения
- звон в ушах
- чихание/насморк, вызванные воспалением слизистой оболочки носа (ринит)
- изменение ритма дефекации
- неустойчивый стул
- выпадение волос
- кожный зуд
- изменение цвета
- нарушение мочеиспускания

- учащенное ночное мочеиспускание
- учащенное мочеиспускание
- дискомфорт или увеличение грудной железы у мужчин
- боль
- ухудшение самочувствия
- снижение веса
- инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, синусит

Редко (может поражать до 1 на 1000 человек)

- низкий уровень тромбоцитов крови (иногда с кровотечением или подкожными гематомами)
- сахар в моче
- высокий уровень сахара в крови
- нарушение метаболического состояния при диабете
- дискомфорт в животе
- запор
- заболевания печени, которые могут возникать вместе с пожелтением кожи, глаз или потемнением мочи (гемолитическая анемия)
- появление фиолетовых пятен на коже
- заболевания почек
- заторможенность
- головокружение

Очень редко (может поражать до 1 из 10 000 человек)

- снижение количества лейкоцитов в крови
- снижение количества тромбоцитов в крови, что может привести к внезапному кровоизлиянию или кровотечению (повреждение эритроцитов)
- отечность десен
- вздутие живота (гастрит)
- воспаление печени (гепатит)
- пожелтение кожи (желтуха)
- повышение уровня печеночных ферментов
- повышенное мышечное напряжение
- воспаление кровеносных сосудов, часто с кожной сыпью
- чувствительность к свету
- расстройства, сочетающие ригидность, тремор и/или двигательные нарушения
- повышение температуры тела, боль в горле или язвы во рту, частые инфекции (отсутствие или низкий уровень лейкоцитов)
- бледность кожи, утомляемость, одышка, потемнение мочи (гемолитическая анемия, аномальное разрушение эритроцитов в кровеносных сосудах или в других частях тела)

- спутанность сознания, астения, мышечные подергивания и спазмы, учащенное дыхание (гипохлоремический алкалоз)
- выраженная боль в верхней части живота (воспаление поджелудочной железы)
- затрудненное дыхание с высокой температурой, кашлем, хрипами, одышкой (респираторный дистресс, отек легких, пневмонит)
- сыпь на лице, боли в суставах, мышечные расстройства, лихорадка (красная волчанка)
- воспаление кровеносных сосудов с такими симптомами, как сыпь, пурпурно-красные пятна, лихорадка (васкулит)
- тяжелое поражение кожи, сопровождающееся сыпью, покраснением кожи, образованием волдырей на губах, глазах или во рту, шелушением кожи, повышением температуры тела (токсический эпидермальный некролиз)
- повышенная чувствительность кожи к солнечному свету
- острый респираторный дистресс (ОРДС)

Неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным)

- изменения в анализах крови, характеризующих функцию почек, повышение содержания калия в крови, низкий уровень эритроцитов
- изменение анализов эритроцитов
- низкий уровень определенных типов лейкоцитов и тромбоцитов крови
- повышение уровня креатинина в крови
- аномальные анализы печеночных ферментов
- выраженное снижение диуреза
- воспаление кровеносных сосудов
- слабость, кровоподтеки и частые инфекции (апластическая анемия)
- снижение зрения или боль в глазах из-за высокого давления (возможные признаки накопления жидкости в сосудистом слое глаза (хориоидальный выпот) или острая закрытоугольная глаукома)
- одышка
- внезапное снижение диуреза (возможные признаки нарушения функции почек или почечной недостаточности)
- мышечный спазм
- повышение температуры тела (пирексия)
- образование волдырей на коже (признак состояния, называемого буллезным дерматитом)
- тяжелое поражение кожи, сопровождающееся сыпью, покраснением кожи, образованием волдырей на губах, глазах или во рту, шелушением кожи, повышением температуры тела (мультиформная эритема), рак кожи и губ (немеланомный рак кожи)

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлоротиазида и развитием немеланомного рака кожи

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

5 мг/160 мг/12,5 мг:

активные вещества: амлодипина бесилат 6,94 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), валсартан 160 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг

10 мг/160 мг/12,5 мг:

активные вещества: амлодипина бесилат 13,88 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг), валсартан 160 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг

10 мг/160 мг/25 мг:

активные веществ: амлодипина бесилат 13,88 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг), валсартан 160 мг, гидрохлоротиазид 25 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон K25, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, маннитол, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,

пленочная оболочка: спирт поливиниловый, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, железа оксид красный (E172) - *только для 10 мг/160 мг/12,5 мг*, железа оксид желтый (E172) - *только для 10 мг/160 мг/25 мг*

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой K1 на одной стороне таблетки (для дозировки 5 мг/160 мг/12,5 мг).

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой К2 на одной стороне таблетки (для дозировки 10 мг/160 мг/12,5 мг).

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета, с гравировкой К4 на одной стороне таблетки (для дозировки 10мг/160 мг/25 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ламинированной полиамидной/алюминиевой/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра,

ул. Московская, д. 50

тел.: +7 495 994 70 70

факс: +7 495 994 70 78

info.ru@krka.biz

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра,

ул. Московская, д. 50

тел.: +7 495 994 70 70

факс: +7 495 994 70 78

info.ru@krka.biz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «КРКА Казахстан»

Республика Казахстан, 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 19,

БЦ «Нурлы Тау», корпус 1б, офис 207

тел.: +7 (727) 311 08 09

факс: +7 (727) 311 08 12

info.kz@krka.biz