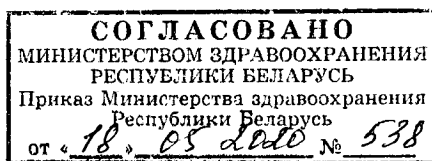


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства Ко-Валсартан

Торговое название: Ко-Валсартан

Международное непатентованное название: valsartan / hydrochlorothiazide

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав: одна таблетка содержит:

активное вещество: валсартан и гидрохлортиазид (активные вещества) в количественном соотношении 160/12,5 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

состав оболочки: Опадрай II 85G25455 красный (спирт поливиниловый, тальк, макрогол, титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид красный (Е 172), краситель желтый «солнечный закат» (Е 110), лецитин).

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой красно-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ: C09DA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующими веществами препарата являются валсартан и гидрохлортиазид.

Валсартан является активным при приеме внутрь селективным блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА II). Он избирательно действует на рецепторы подтипа AT₁, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Валсартан не имеет агонистической активности в отношении AT₁ рецепторов. Его сродство к рецепторам подтипа AT₁ примерно в 20000 раз больше, чем к рецепторам подтипа AT₂.

Валсартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), известный также как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции Р, поэтому при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II маловероятно развитие сухого кашля. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. При лечении артериальной гипертензии валсартан снижает артериальное давление (АД), не влияя на частоту сердечных сокращений.

После приема внутрь разовой дозы препарата антигипертензивный эффект развивается в течение 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в течение 4-6 часов. После

приема препарата антигипертензивное действие сохраняется более 24 ч. При повторных назначениях препарата максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлортиазидом эффективнее снижает артериальное давление.

Гидрохлортиазид – тиазидный диуретик. Точкой приложения действия тиазидных диуретиков является корковый отдел дистальных почечных канальцев, где расположены рецепторы, имеющие высокую чувствительность к действию диуретиков, и где происходит угнетение транспорта ионов Na и Cl . Механизм действия тиазидов связан с угнетением насоса Na^+Cl^- , что, очевидно, происходит за счет конкуренции за места транспорта Cl^- . Вследствие этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается приблизительно одинаково. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение калия с мочой и, следовательно, снижение концентрации калия в сыворотке. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, потому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшает потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика.

Фармакокинетика

Валсартан/гидрохлортиазид

При совместном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлортиазида уменьшается примерно на 30%. Одновременное назначение гидрохлортиазида, со своей стороны, не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Отмеченное взаимодействие не оказывает влияния на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлортиазида. В контролируемых клинических исследованиях был выявлен отчетливый антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

Валсартан

Всасывание

После приема внутрь максимальная концентрация, валсартана в плазме достигается через 2-4 часа. Средняя величина биодоступности составляет 23%. При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 40%, а C_{max} – на 50%, хотя, начиная с восьмого часа после приема препарата плазменные концентрации валсартана, принятого натощак и с пищей, одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому препарат можно применять как до, так и после еды.

Распределение

Равновесный объем распределения низкий (около 17 л). Валсартан в значительной степени (на 94–97%) связывается с белками сыворотки крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Валсартан не подвергается интенсивной биотрансформации, только 20% от принятой дозы подвергаются восстановлению до метаболитов. Гидроксиметаболит является неактивным и определяется в плазме в низких концентрациях, составляющих менее 10% от AUC для валсартана.

Выведение

Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{1/2\alpha} < 1$ ч и $T_{1/2\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится преимущественно в неизменном виде, выведение валсартана с калом составляет 83% от величины абсорбированной дозы, с мочой выводится около 13%. После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/час, а почечный клиренс составляет 0,62 л/час (около 30% от общего клиренса).

Срок годности
срок годности
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Гидрохлортиазид

Всасывание

После приема внутрь всасывание гидрохлортиазида происходит быстро, время достижения C_{\max} в плазме - около 2 часов. В среднем повышение AUC носит линейный характер и пропорционально дозе в терапевтическом диапазоне.

При приеме внутрь абсолютная биодоступность гидрохлортиазида составляет 70%. Влияние пищи на биодоступность гидрохлортиазида клинически незначимо.

Распределение

Объем распределения составляет 4-8 л/кг. Гидрохлортиазид связывается с белками сыворотки крови (на 40–70%), главным образом с альбумином. Гидрохлортиазид накапливается в эритроцитах, где его концентрация в 3 раза превышает таковую в плазме.

Метаболизм

Гидрохлортиазид метаболизируется в очень малой степени. Его единственным обнаруженным в следовых количествах метаболитом является 2-амино-4-хлоро-*m*-бензендисульфонамид.

Выведение

Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция, $T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет 6–15 ч. Более 95% абсорбированной дозы выводится в неизменном виде почками, путем пассивной фильтрации и активной секреции в просвет почечных канальцев.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выражено по сравнению с более молодыми пациентами (увеличение AUC на 70% и $T_{1/2}$ на 35%), однако это не имеет какой-либо клинической значимости. Ограниченные данные позволяют предположить, что у пожилых пациентов (как здоровых, так и страдающих артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлортиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции почек

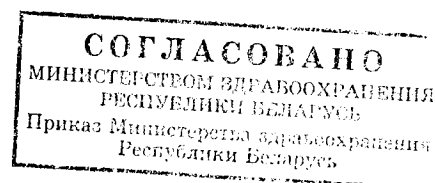
Пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-70 мл/мин коррекция дозы не требуется. Нет данных о применении препарата у пациентов с выраженными нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин) и пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы и не выводится при гемодиализе. Гидрохлортиазид, напротив, выводится из организма при гемодиализе.

У пациентов с почечной недостаточностью значения C_{\max} и AUC гидрохлортиазида увеличиваются, а скорость мочевой экскреции снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью, наблюдается 3-кратное увеличение AUC гидрохлортиазида, а у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – 8-кратное увеличение AUC. Гидрохлортиазид противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Системное влияние валсартана у пациентов со слабо выраженными и умеренно выраженными нарушениями функции печени было в два раза больше, чем у здоровых добровольцев. Данных по применению валсартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени в настоящее время нет.

Заболевания печени существенно не влияют на фармакокинетику гидрохлортиазида, поэтому снижения его дозы не требуется.



Показания к применению

Лечение артериальной гипертензии у взрослых пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля артериального давления при монотерапии валсартаном или гидрохлортиазидом.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза Ко-Валсартана – 1 таблетка в сутки. Рекомендуется титрование дозы отдельных компонентов. В каждом конкретном случае необходимо контролировать титрование с повышением дозы индивидуальных компонентов с целью снижения риска развития гипотензии и иных побочных эффектов.

При наличии клинических оснований можно рассматривать прямой переход с монотерапии на комбинированный лекарственный препарат с фиксированной дозой у пациентов, чье артериальное давление недостаточно контролируется монотерапией валсартаном или гидрохлортиазидом, при соблюдении рекомендованной последовательности титрования доз индивидуальных компонентов.

При необходимости для контроля артериального давления дозировка может быть увеличена после 1-2 недель лечения до максимальной суточной дозы 320 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазид.

Антигипертензивный эффект достигается в течение 2 недель. У большинства пациентов максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4 недель. Однако, для некоторых пациентов, может потребоваться 4-8 недель лечения. Это должно быть учтено при титровании дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью ($СКФ \geq 30$ мл/мин/1,73 м²). Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м²) и анурией, поскольку он содержит гидрохлортиазид. Одновременное применение валсартана с алискиреном противопоказано у пациентов с умеренной / тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с сахарным диабетом

Одновременное применение валсартана с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг. Не требуется изменение дозы гидрохлортиазид у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, билиарным циррозом печени и пациентам с холестазом, поскольку он содержит валсартан.

Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста не требуется изменение дозы Ко-Валсартана.

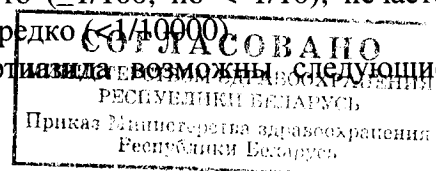
Пациенты детского и подросткового возраста

Прием лекарственного средства Ко-Валсартан не рекомендуется пациентам в возрасте младше 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Побочное действие

Ниже перечислены побочные эффекты, для которых была признана возможная связь с применением валсартана в комбинации с гидрохлортиазидом. Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

При применении комбинации валсартана и гидрохлортиазид возможны следующие побочные эффекты:



Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – парестезия; очень редко – головокружение; частота неизвестна – обморок (при применении после перенесенного инфаркта миокарда).

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель; частота неизвестна – некардиогенный отек легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): очень редко – диарея.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – миалгия; очень редко – артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – нарушение функции почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – повышенная утомляемость.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: частота неизвестна – повышение концентраций мочевой кислоты, креатинина и билирубина в сыворотке, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение содержания в крови азота мочевины, нейтропения.

Нежелательные явления, ранее отмеченные при применении каждого из компонентов, могут иметь место при применении Ко-Валсартана, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях.

Валсартан

Следующие нежелательные явления отмечались при монотерапии валсартаном, независимо от причинно-следственной связи с данным препаратом:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – повышенная концентрация калия в сыворотке крови, гипонатриемия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Нарушения со стороны ЖКТ: нечасто – боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – повышение показателей, характеризующих функцию печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – ангионевротический отек, буллезный дерматит, кожная сыпь, кожный зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – почечная недостаточность.

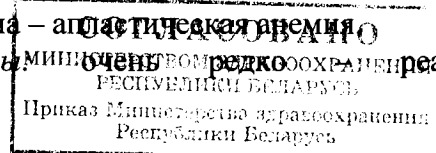
Гидрохлортиазид

Следующие нежелательные явления отмечались при монотерапии тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид:

Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования, включая кисты и полипы: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения (иногда с пурпурой); очень редко – агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, угнетение функции костного мозга; частота неизвестна – апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности.



Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипокалиемия, повышение уровня липидов в крови (преимущественно при приеме высоких доз препарата); часто – гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия; редко – гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение состояния больных диабетом; очень редко – гипохлоремический алкалоз.

Нарушения психики: редко – депрессия, расстройство сна.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – головная боль, головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушение зрения; частота неизвестна – острая закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны сердца: редко – аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – респираторный дистресс-синдром с пневмонитом и отеком легких.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто – снижение аппетита, тошнота, рвота; редко – запор, дискомфорт в области ЖКТ, диарея; очень редко – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – внутриспеченочный холестаз или желтуха.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – нарушение функции почек, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – крапивница и другие формы сыпи; редко – реакции фоточувствительности; очень редко – некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), кожные реакции, напоминающие системную красную волчанку (СКВ), обострение СКВ; частота неизвестна – мультиформная эритема.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна – повышение температуры, астения.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – мышечные спазмы.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – эректильная дисфункция.

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: с учетом доступных данных клинических исследований отмечалась дозозависимая связь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлортиазиду, сульфонамидам или к любому другому компоненту препарата;
- беременность и кормление грудью;
- тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени и холестаз;
- анурия, тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены);
- одновременное применение БРА II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у ~~сердечной недостаточности~~ почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Передозировка

Симптомы: передозировка валсартаном может вызвать выраженную гипотензию, которая, в свою очередь, может приводить к нарушению сознания, циркуляторному коллапсу и/или шоку. При передозировке гидрохлортиазидом возможно развитие

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тошноты, сонливости, гиповолемии, нарушения баланса электролитов, сопровождающегося сердечными аритмиями и мышечными спазмами.

Лечение: терапевтические мероприятия зависят от давности приема избыточной дозы, а также вида и тяжести симптомов, при этом первоочередным мероприятием является стабилизация сердечно-сосудистой системы. При передозировке в зависимости от времени, прошедшего после приема препарата, принимаемые меры должны включать стимуляцию рвоты, промывание желудка и/или прием активированного угля.

При гипотензии следует уложить пациента в горизонтальное положение и безотлагательно обеспечить восстановление водно-солевого баланса путем введения изотонического солевого раствора.

Валсартан не выводится с помощью гемодиализа по причине его прочного связывания с белками плазмы, однако для выведения из организма гидрохлортиазида гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, имеющие отношение к валсартану и гидрохлортиазиду

Литий: сообщалось об обратимом повышении сывороточной концентрации лития и повышении токсичности при одновременном применении с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II и тиазидами, включая гидрохлортиазид. Поскольку почечный клиренс лития уменьшается с приемом тиазидов, риск литиевой токсичности вероятнее всего увеличивается при приеме Ко-Валсартана. В случае если одновременный прием данных препаратов необходим, рекомендуется тщательный контроль сывороточной концентрации лития.

Другие антигипертензивные препараты: Ко-Валсартан может усиливать действие других антигипертензивных средств (гуанетидин, метилдопа, вазодилататоры, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и прямые ингибиторы ренина).

Симпатомиметики (адреналин, норадреналин): возможно ослабление терапевтического ответа на симпатомиметики.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки) и другие неселективные НПВС: при одновременном назначении возможно ослабление антигипертензивного действия как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлортиазида, а также повышение риска ухудшения функции почек и повышения плазменной концентрации калия. В случае необходимости применения подобной комбинации следует обеспечить адекватную гидратацию пациентов и контроль функции почек с начала лечения.

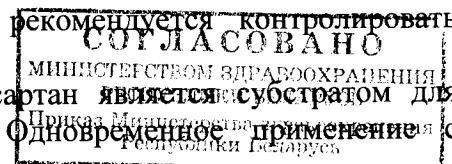
Взаимодействия, возникающие при лечении отдельными активными компонентами препарата, могут возникать и при лечении данным препаратом.

Взаимодействия, имеющие отношение к валсартану

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) БРА II, ингибиторами АПФ или алискиреном: данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном использовании ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связаны с более высокой частотой неблагоприятных событий таких, как гипотензия, гиперкалиемия или ослабленной почечной функцией (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией агентами, действующими на РААС.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и заменители соли, содержащие калий: если одновременное применение валсартана с препаратом, влияющим на концентрацию калия в сыворотке крови, признано необходимым, рекомендуется контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Транспортеры: данные *in vitro* показывают, что валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1/OATP1B3 и MRP2. Одновременное применение с



ингибиторами белков-переносчиков OATP1B1/OATP1B3 (рифампин, циклоспорин) или эффлюксного белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана. Особенные меры предосторожности должны предприниматься в начале или в конце совместной терапии указанными лекарственными средствами.

Другие: клинически значимых взаимодействий с такими лекарственными средствами, как: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин и глибенкламид не выявлено.

Взаимодействия, имеющие отношение к гидрохлортиазиду

Препараты, влияющие на уровень калия в крови: гипокалиемический эффект диуретика может усиливаться при одновременном приеме других калийуретических диуретиков, кортикостероидов, слабительных, адренокортикотропного гормона, амфотерицина, карбенексолона, пенициллина G, салициловой кислоты и салицилатов), рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в плазме.

Препараты, вызывающие сердечные аритмии: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, вызывающих сердечные аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes): антиаритмические средства класса Ia и III, некоторые антипсихотические средства.

Препараты, влияющие на уровень натрия в крови: гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться при одновременном применении с некоторыми лекарственными средствами, такими как антидепрессанты, антипсихотические средства и противосудорожные средства. Рекомендуется соблюдать осторожность при долгосрочном применении этих лекарственных средств.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия и гипомagneмия, вызванные приемом тиазидных диуретиков, способствуют развитию сердечных аритмий при приеме сердечных гликозидов.

Соли кальция и витамин D: применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с витамином D или солями кальция может привести к повышению концентрации кальция в сыворотке и развитию гиперкальциемии у пациентов с предрасположенностью (например, при гиперпаратиреозе, злокачественных образованиях и состояниях, опосредованных приемом витамина D) вследствие увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Противодиабетические средства (пероральные сахароснижающие средства и инсулин): тиазиды могут нарушать толерантность к глюкозе. При применении тиазидных диуретиков может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств. Следует соблюдать осторожность при применении метформина, т.к. возможно развитие лактацидоза вследствие развития функциональной почечной недостаточности на фоне приема гидрохлортиазида.

Бета-блокаторы и диазоксид: одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлортиазида, с бета-адреноблокаторами может увеличивать риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Лекарственные средства для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол): может потребоваться коррекция дозы препаратов для лечения подагры ввиду возможного повышения гидрохлортиазидом сывороточной концентрации мочевой кислоты. При необходимости следует увеличить дозу пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, может повысить частоту развития реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические средства и другие лекарственные средства, влияющие на моторику ЖКТ: антихолинергические средства (атропин, бипериден) могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков, очевидно, вследствие угнетения моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости его опорожнения.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Прокинетики, такие как цизаприд, наоборот, могут уменьшать биодоступность тиазидных диуретиков.

Амантадин: тиазидные диуретики могут увеличивать риск развития нежелательных эффектов амантадина.

Ионообменные смолы: всасывание гидрохлортиазида ухудшается в присутствии колестирамина и колестипола. Рекомендуется принимать гидрохлортиазид за 4 часа до или через 4-6 часов после приема ионообменных смол.

Цитотоксические средства: гидрохлортиазид может снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов (циклофосфамид, метотрексат) и потенцировать их миелосупрессивное действие.

Недеполяризующие миорелаксанты (тубокурарин): гидрохлортиазид потенцирует действие курареподобных миорелаксантов.

Циклоспорин: при одновременном применении с циклоспорином повышается риск развития гиперурикемии и осложнений типа подагры.

Алкоголь, барбитураты и наркотические средства: совместное применение тиазидных диуретиков с веществами, обладающими гипотензивным действием, может повышать риск развития ортостатической гипотензии.

Метилдопа: сообщалось об отдельных случаях развития гемолитической анемии на фоне одновременного приема гидрохлортиазида и метилдопы.

Йодсодержащие контрастные вещества: при дегидратации, вызванной применением тиазидных диуретиков, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих препаратов. Пациентам требуется регидратация до введения йодсодержащих препаратов.

Меры предосторожности

Изменения баланса электролитов

Не рекомендуется одновременное назначение валсартана с препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками или иными препаратами, которые могут повышать концентрацию калия в сыворотке крови (гепарин и др.). Рекомендуется контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Сообщалось о случаях развития гипокалиемии во время лечения тиазидными диуретиками. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Лечение тиазидными диуретиками часто связано с возникновением гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды, включая гидрохлортиазид, усиливают выведение магния с мочой, что может приводить к развитию гипوماгнемии. Тиазиды снижают экскрецию кальция с мочой, что может привести к развитию гиперкальциемии. Рекомендуется периодический контроль концентрации электролитов в сыворотке крови.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут наблюдаться симптомы дисбаланса жидкости и электролитов.

У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или сниженным ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения Ко-Валсартаном может возникать симптоматическая гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или ОЦК.

Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью и другими состояниями, сопровождающимися активацией РААС

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек зависит от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ может стать причиной олигурии и/или прогрессирующей азотемии, и в редких случаях острой почечной недостаточности и/или смерти. Оценка состояния пациентов с сердечной недостаточностью и/или острой почечной недостаточностью всегда должна включать оценку функции почек. Применение препарата у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью не изучалось. Поэтому нельзя

ОФПВ и/или острой почечной недостаточности. Применение препарата у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью не изучалось. Поэтому нельзя

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Институт проблем безопасности лекарственных средств
Патентное бюро

исключать, что ингибирование РААС Ко-Валсартаном также может приводить к ухудшению функции почек. В связи с этим не рекомендуется применять Ко-Валсартан у данной группы пациентов.

Стеноз почечной артерии

Ко-Валсартан не следует применять для лечения артериальной гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, т.к. возможно повышение концентрации мочевины в крови и концентрации креатинина в сыворотке крови у этих пациентов.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не рекомендуется назначение Ко-Валсартана, поскольку их ренин-ангиотензиновая система не активна.

Стеноз аортального или митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и для других вазодилататоров, при применении Ко-Валсартана пациентам с аортальным или митральным стенозом либо гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, следует соблюдать особую осторожность.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) не требуется коррекция дозы препарата. Рекомендуется периодический контроль сывороточной концентрации калия, креатинина и мочевой кислоты у пациентов с нарушением функции почек, принимающих Ко-Валсартан.

Одновременное применение Ко-Валсартана с алискиреном противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Трансплантация почек

В настоящее время отсутствуют данные о безопасности применения Ко-Валсартана у пациентов, недавно перенесших операцию по пересадке почки.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени без холестаза Ко-Валсартан следует применять с осторожностью. Тиазидные диуретики следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени или прогрессирующей формой заболеваний печени, поскольку незначительные гиповолемия и электролитный дисбаланс могут спровоцировать развитие печеночной комы.

Ангионевротический отек в анамнезе

Сообщалось о случаях развития ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовой щели, приводящего к обструкции дыхательных путей и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, принимавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе случай развития ангионевротического отека после приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. В случае развития ангионевротического отека пациентам следует немедленно прекратить прием Ко-Валсартана, повторное назначение препарата не допускается.

Системная красная волчанка

Сообщалось, что тиазидные диуретики вызывают обострение или активируют проявления системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе и повышение концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке. Пациентам с диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств.

Тиазиды могут снижать выведение ионов кальция с мочой и вызывать временное и незначительное повышение сывороточной концентрации кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть симптомом скрытого гиперпаратиреоза. Рекомендуется

прекратить лечение тиазидными диуретиками до проведения теста по оценке функции паращитовидных желез.

Фоточувствительность

Прием тиазидных диуретиков может провоцировать развитие реакций фоточувствительности. В случае развития реакции фоточувствительности рекомендуется прекратить лечение Ко-Валсартаном. При необходимости повторного приема диуретиков рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнечных лучей и УФ-излучения.

Беременность

Лечение БРА II (в т.ч. Ко-Валсартаном) нельзя начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда невозможно произвести замену БРАII на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на антигипертензивную терапию лекарственными средствами, у которых хорошо изучен профиль безопасности для беременных женщин.

При наступлении беременности прием БРА II должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная антигипертензивная терапия.

Общие нарушения

Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II. Реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазиду наиболее распространены у пациентов с аллергией или астмой.

Острая закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид, являясь производным сульфонида, может вызвать идиосинкратическую реакцию в виде острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы этих нарушений включают неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые возникают в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения.

При появлении данных симптомов прием препарата необходимо прекратить. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть отнесены сведения об аллергии к сульфонидам или пенициллину в анамнезе.

Двойная блокада РААС

Гипотония, обморок, инсульт, гиперкалиемия и нарушения функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) отмечались у лиц с повышенной чувствительностью, особенно - при комбинировании лекарственных средств, воздействующих на РААС. В связи с этим не рекомендуется двойная блокада РААС при одновременном назначении алискирена с ингибиторами АПФ или БРА II (в т.ч. с валсартаном).

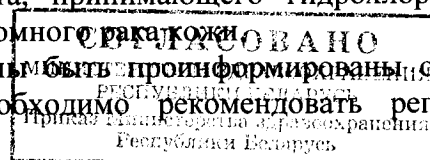
Если терапии, связанной с двойной блокадой РААС, избежать нельзя, то она должна выполняться под наблюдением специалистов и состояние пациента должно регулярно мониторироваться в отношении почечной функции, уровня электролитов и артериального давления.

Противопоказано одновременное применение препарата Ко-Валсартан с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$).

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях, основываясь на данных Датского национального ракового регистра, выявлена зависимость риска немеланомного рака кожи (базальная клеточная карцинома и плоскоклеточный рак) от кумулятивной дозы гидрохлортиазид. Фоточувствительность пациента, принимающего гидрохлортиазид, является возможным механизмом развития немеланомного рака кожи.

Пациенты, принимающие гидрохлортиазид, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи и им необходимо рекомендовать регулярно



осматривать кожные покровы на наличие новых очагов поражения и немедленно сообщать о любых вызывающих подозрение поражениях кожи. Возможными профилактическими мерами являются ограничение пребывания на солнце и под воздействием УФ лучей, достаточная защита, что позволит пациентам снизить риск развития рака кожи. Необходимость применения гидрохлортиазида у пациентов, которые ранее перенесли меланомный рак кожи, должна быть подвергнута тщательному рассмотрению.

Применение в период беременности и кормления грудью

Беременность:

Применение Ко-Валсартана противопоказано при беременности.

Валсартан

Применение БРА II не рекомендуется в первом триместре беременности и противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Эпидемиологические данные показали повышенный риск тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Подобный риск может существовать также при приеме БРА II (в т. ч. валсартана). У пациенток, планирующих беременность, в случае необходимости, должно быть назначено альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности для применения во время беременности.

При наступлении беременности прием БРА II (в т.ч. Ко-Валсартана) должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная антигипертензивная терапия.

Известно, что прием БРА II во втором и третьем триместрах вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если женщина принимала БРА II во втором триместре беременности, то необходим УЗИ контроль функции почек и черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали БРА II, должны находиться под тщательным врачебным наблюдением в связи с возможной артериальной гипотензией.

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида во время беременности, особенно в первом триместре, ограничен. Данные, полученные в испытаниях на животных, недостаточны. Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер. Исходя из механизма фармакологического действия гидрохлортиазида при его применении во втором и третьем триместрах беременности возможно нарушение фетоплацентарной перфузии и развитие у плода или новорожденного желтухи, нарушения электролитного баланса и тромбоцитопения.

Кормление грудью:

Данные относительно возможности назначения валсартана в период кормления грудью отсутствуют. Гидрохлортиазид проникает в грудное молоко. Поэтому не рекомендуется применять Ко-Валсартан в период грудного вскармливания. Пациенток следует перевести на альтернативную терапию лекарственными средствами с хорошо изученным профилем безопасности при грудном вскармливании, особенно если ребенок новорожденный или недоношенный.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Исследований по оценке влияния препарата Ко-Валсартан на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводилось. При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения или слабости.

СОВМЕЩАЮЩЕЕ
МИНИСТЕРСТВО ВНЕШНЕГО СООБЩЕСТВЕННОГО
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 160 мг/12,5 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 3 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 2 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,

д. 5, корп.3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на сайте производителя

<http://academpharm.by> представлена электронная форма обращения

