

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**КО-ДИОВАН®**

*Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства*

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:**

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Ко-Диован®

**ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ:** Валсартан+Гидрохлоротиазид

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой

**СОСТАВ**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активные вещества – валсартан/гидрохлоротиазид в количественном соотношении 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг, а также вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,5 мг, 3,0 мг, кроспо-

видон 20 мг, 40 мг, магния стеарат 4,5 мг, 9,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 31,5 мг, 75,5 мг; оболочка: гипромеллоза 2,76 мг, 5,51 мг, макрогол 8000 0,5 мг, 1,0 мг, тальк 2,00 мг, 3,99 мг, титана диоксид 0,7 мг, 0,75 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,025 мг, 0,75 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) (содержится в дозировке 80 мг +12,5 мг) 0,025 мг.

## **ОПИСАНИЕ**

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 12.5 мг:* светло-розового цвета, двояковыпуклые, овальной формы. На одной стороне таблетки нанесена гравировка “ННН”, на другой - “СG”. На поперечном разрезе таблетки видно ядро белого цвета.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг + 12.5 мг:* от темно-красного до коричневатого-красного цвета, двояковыпуклые, овальной формы. На одной стороне таблетки нанесена гравировка “ННН”, на другой - “СG”. На поперечном разрезе таблетки видно ядро белого цвета.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик).

**Код АТХ:** C09DA03.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### ***Фармакодинамика***

Ко-Диован® – комбинированный гипотензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II и тиазидный диуретик.

Ангиотензин II является активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и образуется из ангиотензина I при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включающих в первую очередь как непосредственное, так и опосре-

дованное участие в регуляции артериального давления (АД). Являясь мощным сосудосуживающим веществом, ангиотензин II вызывает прямой прессорный ответ. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке ионов натрия.

Валсартан - активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II. Он избирательно блокирует рецепторы подтипа AT<sub>1</sub>, ответственные за вазопрессорное действие ангиотензина II. Увеличение в сыворотке крови концентрации ангиотензина II вследствие блокады валсартаном AT<sub>1</sub>-рецепторов может приводить к стимуляции незаблокированных AT<sub>2</sub>-рецепторов, что уравнивает вазопрессорные эффекты, связанные с возбуждением AT<sub>1</sub>-рецепторов.

Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT<sub>1</sub>-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT<sub>1</sub> примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT<sub>2</sub>.

Так как валсартан не ингибирует АПФ, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II и вызывающий разрушение брадикинина, развитие побочных эффектов, связанных с накоплением брадикинина, маловероятно.

При сравнении валсартана с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была достоверно ( $p < 0.05$ ) ниже у больных, получавших валсартан, чем у больных, получавших ингибитор АПФ (2.6% против 7.9%, соответственно). В клиническом исследовании, включающем больных, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19.5% случаев, при лечении тиазидным диуретиком - в 19.0% случаев, в то время как в группе пациентов, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ( $p < 0.05$ ). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные каналы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные

рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) и хлора ( $\text{Cl}^-$ ). Подавление ко-транспортной системы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов  $\text{Cl}^-$  в данной системе. В результате этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы крови, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.

### ***Фармакокинетика***

#### *Валсартан*

##### *Всасывание*

После приема внутрь валсартана, его максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2-4 часа. Средняя величина биодоступности составляет 23%.

При приеме валсартана с пищей площадь под кривой “концентрация-время” (AUC) уменьшается на 48%, хотя, начиная примерно с 8-го часа после приема препарата концентрации валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта.

##### *Распределение*

Валсартан в значительной степени (на 94-97%) связывается с белками сыворотки крови, преимущественно с альбумином.

##### *Биотрансформация/метаболизм*

Валсартан не подвергается существенной биотрансформации, только около 20% дозы выводится в виде метаболитов. Валерил-4-гидрокси валсартан обнаруживается в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC). Этот метаболит фармакологически неактивен.

### *Выведение*

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер: (период полувыведения -  $T_{1/2\alpha} < 1$  ч и  $T_{1/2\beta}$  около 9 ч). Валсартан выводится через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы), преимущественно в неизменном виде. Период полувыведения валсартана составляет 6 часов.

В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении валсартана изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана 1 раз в сутки кумуляция незначительная. Концентрации валсартана в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковы.

### Гидрохлоротиазид (ГХТЗ)

#### *Всасывание*

После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида происходит быстро, время достижения максимальной концентрации ( $t_{c_{max}}$ ) - около 2 часов.

В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. Одновременный прием ГХТЗ с пищей может приводить как к увеличению, так и уменьшению системной доступности по сравнению с приемом натощак, однако величина этих эффектов мала и не имеет большого клинического значения. При приеме внутрь абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет 70%.

#### *Распределение*

Фармакокинетика гидрохлоротиазида в фазах распределения и выведения описывается в целом биэкспоненциальной нисходящей кривой. Видимый объем распределения составляет 4-8 л / кг. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами) составляет 40-70%. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрации, приблизительно в три раза превышающей плазменную.

#### *Биотрансформация*

ГХТЗ элиминируется практически в неизменном виде.

#### *Выведение*

Период полувыведения конечной фазы составляет 6-15 часов. При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не изменяется, при назначении препарата однократно в сутки накопление препарата минимально. Более 95% абсорбированной дозы выводится в неизменном виде почками.

#### *Валсартан/гидрохлоротиазид*

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

#### *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*

##### *Пациенты в возрасте $\geq 65$ лет*

У некоторых пациентов пожилого возраста AUC валсартана была несколько больше, чем у пациентов молодого возраста, однако это не было клинически значимым.

Немногочисленные данные позволяют предположить, что у пожилых пациентов (как здоровых, так и пациентов с артериальной гипертензией) системный клиренс ГХТЗ ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 30-70 мл/мин.

В настоящее время нет данных по применению препарата Ко-Диован® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) и у больных, получающих гемодиализ. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками плазмы крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно выводить из организма ГХТЗ.

При наличии почечной недостаточности средние пики концентрации в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести период полувыведения увеличивается практически вдвое.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

AUC валсартана у больных с легкими (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренными (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени была в 2 раза больше, чем у здоровых добровольцев. В настоящее время нет данных по применению препарата Ко-Диован® у пациентов с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени.

Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ГХТЗ, коррекции его дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется.

Противопоказано применение препарата Ко-Диован® пациентами с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени. У пациентов с обструкцией желчевыводящих путей препарат Ко-Диован® следует применять с осторожностью.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонида, или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания.
- Тяжелые (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушения функции печени.
- Анурия, тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин).
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения препарата у данной категории больных до настоящего времени не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

### **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

*Если у Вас имеется одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.*

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Ко-Диован<sup>®</sup> с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными средствами, которые могут вызвать повышение содержания калия в крови (например, гепарином).

Ко-Диован<sup>®</sup> следует с осторожностью применять у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, с состояниями, сопровождающимися нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатии, сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек, у пациентов с гипокалиемией, гипомагниемией, гипонатриемией, гиперкальциемией.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или со снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (например, получающих высокие дозы диуретиков), с умеренно выраженными нарушениями функции печени, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса по класси-



фикации NYHA, митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, системной красной волчанкой, первичным гиперальдостеронизмом, сахарным диабетом, гиперурикемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей и холестаазом, у пациентов с закрытоугольной глаукомой, а также у больных после трансплантации почки.

#### *Применение при беременности и в период грудного вскармливания*

Как и любой другой препарат, оказывающий влияние на РААС, Ко-Диован® не должен применяться у женщин, планирующих беременность. При назначении любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать женщин детородного возраста о потенциальной опасности применения этих препаратов во время беременности.

Применение препарата Ко-Диован® при беременности противопоказано, так как, учитывая механизм действия антагонистов рецепторов к ангиотензину II, нельзя исключить риск для плода. Действие ингибиторов АПФ (препаратов, оказывающих влияние на РААС) на плод, в случае их назначения во втором и третьем триместрах беременности, приводит к повреждению и гибели плода. По ретроспективным данным при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности повышается риск рождения детей с врожденными дефектами.

Имеются сообщения о самопроизвольных абортах, маловодии и нарушениях функции почек у новорожденных, матери которых в период беременности неумышленно получали валсартан. Введение тиазидных диуретиков, включая ГХТЗ, в полость матки приводило к развитию желтухи или тромбоцитопении у плода или в неонатальном периоде, а также к развитию других нежелательных явлений, которые отмечаются в последующем у взрослых.

Если беременность выявлена в период лечения препаратом Ко-Диован®, препарат следует отменить как можно скорее.

Неизвестно, проникает ли валсартан в грудное молоко. В экспериментальных исследованиях показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих животных.

ГХТЗ проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком, поэтому не рекомендуется применять Ко-Диован® в период кормления грудью.

### ***Применение у детей***

Безопасность и эффективность применения препарата Ко-Диован® у детей (младше 18 лет) до настоящего времени не установлены.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Перед началом терапии препаратом Ко-Диован® необходимо скорректировать водно-электролитные нарушения (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Ко-Диован® назначают по 1 таблетке внутрь 1 раз в сутки ежедневно; таблетку следует проглатывать целиком, принимать как вместе с пищей, так и натощак, запивая жидкостью.

В зависимости от клинической ситуации, рекомендуемая суточная доза составляет 1 таблетку препарата Ко-Диован®, содержащую валсартан/ гидрохлоротиазид в дозе 80+12,5 мг, 160+12,5 мг, 160+25 мг, 320+12,5 мг или, максимально, 320+25 мг.

При необходимости назначают по 1 таблетке 160 мг + 25 мг в сутки (максимальная суточная доза по гидрохлоротиазиду). Максимальное снижение АД обычно достигается за 2-4 недели терапии.

Больным со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин) изменений дозы препарата не требуется.

У пациентов с легкими (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренными нарушениями функции печени без сопутствующих явлений холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Нежелательные явления (НЯ) по данным клинических и постмаркетинговых исследова-

ний встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо.

На фоне терапии препаратом Ко-Диован® возможно возникновение НЯ, отмечавшихся как при применении валсартана и гидрохлоротиазида в отдельности, так и не выявленных в ходе клинических исследований препарата Ко-Диован®.

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)): очень часто ( $\geq 1/10$  назначений); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

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

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – парестезия; очень редко – головокружение; частота неизвестна – синкопе.

*Нарушение со стороны органа зрения:* нечасто – снижение остроты зрения.

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

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – выраженное снижение АД, периферические отеки.

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

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* нечасто – тошнота; 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.

*Лабораторные и инструментальные данные:* частота неизвестна – повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, повышение билирубина в сыворотке крови, повышение креатинина в сыворотке крови, гипокалиемия, гипонатриемия, нейтропения, повышение концентрации азота мочевины в сыворотке крови.

Следующие НЯ наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией во время клинических исследований препарата Ко-Диован® без очевидной связи с приемом препарата: боль в животе, боли в верхней части живота, тревожность, артрит, астения, боль в спине, бронхит (в том числе острый), боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовые кровотечения, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, гриппоподобное состояние, бессонница, растяжение связок, мышечные спазмы, мышечный гипертонус, заложенность носа, назофарингит, тошнота, боль в шее, периферические отеки, средний отит, боль в конечностях, учащенное сердцебиение, боль в гортани и глотке, пирексия, поллакиурия, гипертермия, синусит, сонливость, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения.

Ниже приведены НЯ, связанные с применением каждого компонента в отдельности.

#### *Валсартан*

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

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

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* частота неизвестна – повышение содержания калия в сыворотке крови.

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

*Нарушения со стороны сосудов:* частота неизвестна – васкулит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* нечасто – боль в животе.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* частота неизвестна – повышение активности «печеночных» ферментов.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частота неизвестна – отек Квинке, кожная сыпь, кожный зуд.

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

Следующие НЯ наблюдались во время клинических исследований валсартана у больных с артериальной гипертензией независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

### *ГХТЗ*

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – повышение концентрации липидов в плазме крови (особенно на фоне высоких доз ГХТЗ), часто - гипомагниемия и гиперурикемия, редко - гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения сахарного диабета, очень редко – гипохлоремический алкалоз.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко – тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой; очень редко – агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, лейкопения, частота неизвестна – апластическая анемия.

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

*Нарушения психики:* редко – нарушения сна, депрессия.

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

*Нарушения со стороны сосудов:* часто – ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств).

*Нарушения со стороны сердца:* редко – аритмии.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень редко – респираторный дистресс-синдром, включая отек легких и пневмонит.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* часто – снижение аппетита, умеренно выраженная тошнота, рвота; редко – дискомфорт в животе, запор, диарея; очень редко – панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко – внутрипеченочный холестаза или желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – крапивница и другие виды кожной сыпи; редко – фотосенсибилизация; очень редко – некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки, частота неизвестна – мультиформная эритема.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* часто – импотенция.

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко – нарушение зрения (особенно в первые несколько недель лечения); частота неизвестна – острый приступ закрытоугольной глаукомы.

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

*Нарушения со стороны мышц, скелета и соединительной ткани:* частота неизвестна – мышечные спазмы.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* частота неизвестна – гипертермия, астения.

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

**Симптомы:** при передозировке валсартана можно ожидать развитие выраженного снижения АД вплоть до угнетения сознания, сосудистого коллапса и/или шока с летальным исходом. При передозировке гидрохлоротиазидом возможно появление следующих симптомов: тошнота, сонливость, гиповолемия, а также нарушения ритма сердца и мышечные спазмы, вызванные нарушением водно-электролитного баланса.

**Лечение:** симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. В случае возникновения выраженного снижения АД, больного следует уложить, приподняв ноги, на необходимый для терапии период времени, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль деятельности сердца и дыхательной системы, объема циркулирующей крови (ОЦК) и количества выделяемой мочи.

Валсартан не выводится с помощью гемодиализа по причине его значительного связывания с белками плазмы крови. В то же время для выведения из организма гидрохлоротиазида гемодиализ эффективен.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

*Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и ГХТЗ.*

*Лекарственные средства, совместное применение с которыми следует избегать:*

*Препараты лития*

При одновременном назначении препаратов лития с ингибиторами АПФ или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Опыт совместного применения валсартана и препаратов лития пока отсутствует, поэтому в этом случае рекомендуется контроль концентрации лития в сыворотке крови.

*Лекарственные средства, совместное применение с которыми требует осторожности:*

#### *Гипотензивные препараты*

Возможно усиление гипотензивного эффекта при совместном применении с другими средствами, снижающими артериальное давление (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гуанетидин, метилдопа, вазодилататоры, прямые ингибиторы ренина, антагонисты рецепторов АТ-II).

#### *Прессорные амины*

Возможно ослабление действия прессорных аминов (норэпинефрина, эпинефрина), не требующее прекращения совместного применения.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)*

Возможно уменьшение диуретического и гипотензивного действия препарата Ко-Диован® при одновременном применении с НПВП, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

#### *Лекарственные взаимодействия для валсартана*

*Лекарственные средства, совместное применение с которыми следует избегать:*

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание элек-



тролитов плазмы крови при назначении препарата Ко-Диован® с другими препаратами, влияющими на РААС. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, биологически активных добавок, содержащих калий; калийсодержащих заменителей пищевой соли; других лекарственных средств, повышающих содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина) требует соблюдения мер предосторожности, (в том числе, частого определения содержания калия в крови).

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

При применении валсартана одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) возможно уменьшение его гипотензивного действия. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП особенно у пациентов с нарушениями функции почек и/или гиповолемией (в том числе на фоне диуретической терапии) может привести к развитию острой почечной недостаточности. При необходимости совместного применения валсартана и НПВП перед началом лечения необходимо оценить функцию почек и скорректировать нарушения водно-электролитного баланса.

#### *Белки-переносчики*

По результатам исследования *in vitro* на культурах печени валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное назначение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (максимальную концентрацию в плазме крови  $C_{max}$  и площадь под фармакокинетической кривой AUC).

#### *Отсутствие лекарственного взаимодействия:*

Не было отмечено клинически значимых взаимодействий при проведении монотерапии валсартаном на фоне применения следующих лекарственных средств: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

### *Лекарственные взаимодействия для ГХТЗ*

*Литий.* При одновременном применении с ингибиторами АПФ и диуретиками сообщалось о случаях обратимого повышения плазменной концентрации лития и его токсического действия. Изучения совместного применения ГХТЗ с валсартаном и препаратами лития не проводилось. Поэтому при одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов, содержащих литий, рекомендуется контролировать концентрацию лития в крови.

*Другие гипотензивные препараты.* Тиазидные диуретики усиливают гипотензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе, гуанетидина, метилдопы, бета-адреноблокаторов, вазодилаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина).

*Курареподобные миорелаксанты.* Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие недеполяризующих миорелаксантов.

*Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в крови.* Риск гипокалиемии, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении глюкокортикостероидов (ГКС), адренокортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина, карбенноксолон, пенициллина, ацетилсалициловой кислоты или ее производных и антиаритмических препаратов.

*Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови.* Гипонатриемический эффект, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном совместном назначении ГХТЗ вместе с вышеуказанными препаратами.

*Гипогликемические средства.* Тиазидные диуретики могут изменять толерантность к глюкозе, в связи с чем может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь.

*Сердечные гликозиды.* Гипокалиемия и гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазид-

ных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений сердечного ритма у больных, получающих сердечные гликозиды.

*НПВП.* Одновременное применение НПВП и ГХТЗ может привести к снижению диуретического и гипотензивного эффектов последнего. Сопутствующая гиповолемия может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности.

*Н и М-холиноблокаторы.* Н и М-холиноблокаторы (в т.ч. атропин, бипериден) могут повышать биодоступность гидрохлоротиазида, что связано со снижением перистальтики ЖКТ и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида.

*Анионообменные смолы.* Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола. Гидрохлоротиазид следует принимать либо за 4 часа либо через 4-6 часов после приема указанных соединений.

*Витамин D и соли кальция.* Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или препаратами кальция может приводить к гиперкальциемии, вследствие усиления реабсорбции кальция.

*Циклоспорин.* При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения течения подагры.

*Метилдопа.* Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном назначении гидрохлоротиазида и метилдопы.

*Прессорные амины.* ГХТЗ может снижать ответ организма на введение прессорных аминов (норэпинефрин). Клиническое значение этого взаимодействия незначительное и не может препятствовать их совместному применению.

*Другие виды взаимодействия.* Одновременное назначение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может привести к увеличению частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу; увеличению риска развития побочных эффектов амантадина; усилить гипергликемический эффект диазоксида, уменьшению выведения почками препаратов,

обладающих цитотоксическим действием, (например, циклофосфамида, метотрексата), к потенцированию их миелосупрессивного действия.

*Этанол, барбитураты и наркотические средства:* их совместное применение с гидрохлоротиазидом может потенцировать развитие ортостатической гипотензии.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Ко-Диован® может применяться в качестве начальной терапии у пациентов, которым, наиболее вероятно, может потребоваться несколько препаратов для достижения целевых значений артериального давления. Выбор препарата Ко-Диован® для начальной терапии артериальной гипертензии должен быть основан на оценке соотношения потенциальной пользы и рисков.

#### *Нарушение функции печени*

Препарат Ко-Диован® не применяется у пациентов с тяжелыми (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, при наличии обструкции желчевыводящих путей и холестаза следует применять с осторожностью.

#### *Изменение содержания электролитов в сыворотке крови*

Тиазидные диуретики из-за способности снижать содержание калия и магния в сыворотке крови должны с осторожностью применяться у пациентов с состояниями, сопровождающимися нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатии, сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным) нарушением функции почек. При возникновении клинических проявлений гипокалиемии (мышечной слабости, парезов, изменений показателей ЭКГ) лечение препаратом Ко-Диован® следует прекратить. Перед началом применения препарата необходимо скорректировать гипокалиемию и гипوماгниемию. Всем пациентам, принимающим препараты, содержащие тиазидные диуретики, необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови, в особенности калия.

При применении препарата Ко-Диован® следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию. Гипонатриемию в этих случаях редко сопровождается неврологической симптоматикой. Необходим регулярный контроль содержания натрия в плазме крови.

#### *Дефицит в организме натрия и/или объема циркулирующей крови*

У больных с выраженным дефицитом в организме натрия и/или со снижением ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Ко-Диован® может возникать выраженное снижение АД с клиническими проявлениями. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или восполнить ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем.

В случае развития выраженного снижения АД пациента следует уложить и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Ко-Диован® может быть продолжено.

#### *Стеноз почечной артерии*

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Ко-Диован® может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Ко-Диован® должен применяться с осторожностью.

#### *Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по классификации NYHA), в том числе после перенесенного инфаркта миокарда.*

У пациентов, функция почек которых зависит от состояния РААС (например, пациенты с хронической сердечной недостаточностью), терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, в редких случаях – острой почечной недостаточностью. Обследование паци-

ентов с недостаточностью кровообращения и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, должно включать исследование функции почек.

#### *Системная красная волчанка*

Имеются сообщения об обострении и ухудшении течения заболеваний соединительной ткани (например, системной красной волчанки) при применении тиазидных диуретиков, включая ГТХЗ.

#### *Другие метаболические нарушения*

Тиазидные диуретики, включая ГТХЗ, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Снижение клиренса мочевой кислоты может привести к гиперурикемии и развитию подагры у предрасположенных пациентов.

Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут вызывать незначительное повышение содержания кальция в плазме при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком ( $\geq 12$  мг/дл) или не отвечающая на отмену препарата может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения в паращитовидных железах.

#### *Реакции гиперчувствительности*

Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее часто отмечалось у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе.

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовых складок, приводящий к обструкции дыхательных путей, и/или отека лица, губ, глотки и/или отека языка, встречался у пациентов, получавших валсартан, у некоторых из этих пациентов ранее возникал отек Квинке на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата

Ко-Диован® в случае развития отека Квинке должен быть немедленно отменен, возобновление приема препарата Ко-Диован® запрещено.

#### *Острый приступ закрытоугольной глаукомы*

На фоне применения гидрохлоротиазида отмечались случаи транзиторной миопии и острого развития закрытоугольной глаукомы. Фактором риска острого развития закрытоугольной глаукомы могут быть анамнестические данные об аллергических реакциях на сульфаниламид и пенициллин. Симптомы: внезапное начало, резкое снижение зрения или боль в глазу, обычно возникающие в период от нескольких часов до недели после начала терапии. Нелеченная закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо прекратить прием гидрохлоротиазида. Дополнительное медикаментозное или хирургическое лечение может потребоваться, если внутриглазное давление после отмены препарата не снижается.

*Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем, работа с движущимися механизмами и т.п.)*

Пациентам, принимающим препарат Ко-Диован®, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с механизмами.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 12.5 мг, 160 мг + 12.5 мг: 14 таблеток в блистер «триплекс» из ПВХ/ПЭ/ПВДХ. По 1, 2 или 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. После упаковки на ЗАО «Скопинский фармацевтический завод» (для дозировки 80 мг + 12,5 мг) по 1, 2 или 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

В сухом месте при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

Таблетки 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг: 3 года. Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

Новартис Фарма АГ, Швейцария/ Novartis Pharma AG, Switzerland, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG, Switzerland или Новартис Фарма С.п.А, Италия/ Novartis Farma S.p.A, Italy или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия.

**Адрес:** Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария/Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

**Адрес производителя:** Швейцария, Штейн, Шаффхаузерштрассе 4332/ Switzerland, Stein, Schaffhauserstrasse 4332.

Италия, Торре Аннунциата, Виа Провинциале Шито, 131/ Via Provinciale Schito 131, Torre Annunziata, Italy.

## **Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:**

115035, Москва, Садовническая ул., 82/2

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

## **Широкова О. В.**

Директор Департамента

вывода препаратов на рынок

ООО «НОВАРТИС ФАРМА»