

Состав

действующее вещество: амлодипин в виде амлодипина бесилат, валсартан, гидрохлоротиазид;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 10 мг амлодипина в виде амлодипина бесилат, 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлоротиазида;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 200), маннит, магния стеарат, натрия кроскармеллоза, повидон К 25, кремния диоксид коллоидный, натрия лаурилсульфат;

пленочная оболочка: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (Е 171), тальк, оксид железа желтый (Е 172) (только для дозирования 10 мг/160 мг/25 мг).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Ко-Валодип, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг/160 мг/25 мг коричнево-желтые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой К4 с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонисты ангиотензина II, другие комбинации. Валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид.

Код АТХ C09D X01.

Фармакодинамика

Ко-Валодипу входят 3 антигипертензивные средства с механизмами контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией, дополняющие друг друга: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, валсартан - к классу антагонистов ангиотензина II, а гидрохлоротиазид - к классу тиазидных диуретиков. Комбинация этих трех компонентов характеризуется взаимодополняющей антигипертензивным действием.

Амлодипин

Амлодипин, что входит в состав Ко-Валодипа, ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в мышцы сердца и гладкие мышцы сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина происходит путем прямого релаксирующей действия на гладкие мышцы сосудов, вызывая снижение резистентности периферических сосудов и артериального давления.

Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается в дигидропиридиновых и негидропиридиновых местах связи. Сократимость сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависят от прохождения внеклеточного кальция в эти клетки через специфические ионные каналы. Амлодипин в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией приводит к вазодилатации, что приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается выраженными изменениями частоты сердечных сокращений или уровня катехоламинов в плазме крови при длительном применении.

Концентрации в плазме крови соотносятся с эффектом как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста.

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

Как и при применении других блокаторов кальциевых каналов, измерения гемодинамики сердечной функции в покое и при нагрузке у пациентов с нормальной функцией желудочков, пролеченных амлодипином в целом показало небольшое повышение сердечного индекса без существенного влияния на dP/dt и на ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ ИЛИ О ОБЪЕМ. В гемодинамических исследованиях при применении терапевтических доз амлодипин не проявлял отрицательного инотропного эффекта в интактных животных и людей, даже при совместном введении людям бета-блокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синусно-предсердного узла или предсердно-желудочковой проводимости у здоровых животных или человека. В клинических исследованиях, в которых амлодипин применяли в комбинации с бета-блокаторами пациентам с гипертензией или стенокардией, изменений показателей электрокардиограммы не было отмечено.

Наблюдались положительные клинические эффекты амлодипина у пациентов с хронической стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ишемической болезнью, была подтверждена ангиографически.

Валсартан

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

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

У большинства пациентов после приема внутрь однократной дозы начало гипотензивного эффекта наступает в течение 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в течение 4-6 часов. Антигипертензивный эффект длится в течение 24 часов после применения препарата. При повторном применении максимальное снижение артериального давления (при всех режимах дозирования) достигается, как правило, в течение 2-4 недель.

Гидрохлоротиазид

Местом действия тиазидных диуретиков является преимущественно дистальные извитые каналцы почек. Подтверждено, что в корковом слое почек существуют високосродненные рецепторы, которые являются основным центром связывания для тиазидных диуретиков и ингибирования транспортировки NaCl в дистальные извитые каналцы. Механизм действия тиазидов заключается в подавлении переносчиков Na + Cl⁻, возможно, путем конкуренции за центры Cl⁻, что, в свою очередь, действует на механизмы реабсорбции электролитов: непосредственно усиливает выведение натрия и хлора до примерно эквивалентного степени и опосредованно, благодаря мочегонным эффектом, снижает объем плазмы с последующим повышением активности ренина в плазме крови, секреции альдостерона и выводом калия с мочой, а также снижением калия в сыворотке крови.

Фармакокинетика

Линейность

Амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид демонстрируют линейную фармакокинетику.

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

После перорального применения комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид здоровым взрослым добровольцам максимальная концентрация в плазме крови достигались в течение 6-8 часов, 3

часа и 2 часа соответственно. Скорость и объем абсорбции амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида при применении препарата аналогичные показателям, которые наблюдались при применении его компонентов как отдельных средств.

Амлодипин

Абсорбция. После приема внутрь в терапевтических дозах отдельно амлодипина максимальная концентрация в плазме крови достигалась через 6-12 часов. Биодоступность составляла от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследования in vitro амлодипина показали, что примерно 97,5% препарата находится в циркулирующей крови, связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм. Амлодипин активно (около 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение. Амлодипин выводится из плазмы крови в два этапа, конечный период полувыведения составляет примерно 30-50 часов. Равновесное состояние в плазме крови достигается через постоянного применения в течение 7-8 дней. 10% первоначального амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

Валсартан

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

Распределение. Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет примерно 17 литров, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения валсартана. Валсартан активно связывается с белками плазмы крови (94-97%), главным образом с альбуминами сыворотки крови.

Метаболизм. Валсартан не трансформируется в значительной степени, поскольку только примерно 20% дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит было идентифицировано в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

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

Гидрохлоротиазид

Абсорбция. Абсорбция гидрохлоротиазида после перорального применения происходит быстро (T_{max} примерно 2 часа). Повышение среднего AUC является линейным и пропорциональным дозы при применении в терапевтическом диапазоне доз. Влияние приема пищи на абсорбцию гидрохлоротиазида, при наличии, незначительный с клинической точки зрения. Биодоступность гидрохлоротиазида составляет 70% после перорального приема.

Распределение. Видимый объем распределения составляет 4-8 л/кг. Гидрохлоротиазид в циркулирующей крови связывается с белками плазмы крови (40-70%), главным образом с альбуминами сыворотки крови. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в количестве, примерно втрое превышает уровни в плазме крови.

Метаболизм. Гидрохлоротиазид выводится в неизмененном виде.

Выведение. Гидрохлоротиазид выводится из плазмы крови в течение периода полувыведения составляет в среднем от 6 до 15 часов в стадии терминального выведения. Никаких изменений в кинетике гидрохлоротиазида при повторном приеме не происходит, а накопление - минимальное при приеме раз в сутки. Более 95% абсорбированной дозы выводится в виде неизмененного соединения с мочой. Почечный клиренс состоит из пассивной фильтрации и активного вывода в почечные канальцы.

Отдельные группы пациентов

Дети (до 18 лет)

Нет данных о фармакокинетике у детей.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Время до достижения максимальной концентрации амлодипина подобный у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к повышению показателя площади под кривой (AUC) и периода полувыведения. Средний системный показатель AUC валсартана выше на 70% у пациентов пожилого возраста, чем у более молодых пациентов, поэтому с осторожностью следует повышать дозу таким пациентам.

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

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

Поскольку три компонента препарата одинаково хорошо переносятся молодыми пациентами и пациентами пожилого возраста, рекомендуется обычный режим дозирования (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек

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

Поэтому пациенты с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести могут применять препарат в обычной начальной дозе (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

При нарушении функции почек средние пиковые уровни в плазме крови и значение AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость выведения с мочой снижается. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек наблюдали увеличение AUC гидрохлоротиазида втрое. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек наблюдали увеличение AUC в 8 раз.

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек, анурией или тем, которые находятся на диализе (см. Раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции печени

Имеющиеся очень ограниченные клинические данные по применению амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению показателя AUC примерно на 40-60%. В среднем у пациентов с хроническими заболеваниями легкой и средней степени тяжести экспозиция (определено по показателю AUC) валсартана в 2 раза выше, чем у взрослых добровольцев (сгруппированные по возрасту, полу и массой тела). Из-за содержания валсартана Ко-Валодип противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Показания

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых пациентов, артериальное давление которых должным контролируется комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида и которые применяют три отдельных препарата или два препарата, один из которых является комбинированным.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующим веществам, других сульфаниламидам, производных дигидропиридина или к вспомогательному веществу;
- беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- нарушение функции печени, билиарный цирроз или холестаз;
- тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), анурия, а также пребывание на диализе;
- одновременное применение со средствами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия;
- тяжелая гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- обструкция выводного тракта левого желудочка (например гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследования взаимодействия комбинированного препарата амлодипина/валсартана/гидрохлоротиазида с другими лекарственными препаратами не проводилось. В данном разделе приведена только информация о взаимодействии с другими лекарственными препаратами, известные для каждого отдельного действующего вещества.

Однако важно учитывать, что Ко-Валодип может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов.

Одновременное применение не рекомендуется

Компоненты Ко-Валодипу	Известны взаимодействия с такими препаратами	Эффект при взаимодействии с другими лекарственными средствами
------------------------	--	---

Валсартан и гидрохлоротиазид	Литий	Про обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсичность сообщали течение одновременного применения лития с ингибиторами АПФ (ИАПФ), АРА II, в том числе вальсартаном или тиазидами, такими как гидрохлоротиазид. Поскольку почечный клиренс снижается тиазидами, риск токсичности лития, вероятно, может увеличиваться при применении Ко-Валодипу. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови при одновременном применении этих препаратов.
Валсартан	Калийсберегающие диуретики, добавки калия, заместители соли, содержащие калий и другие средства, которые могут повышать уровень калия	Если необходимо применение лекарственного препарата, влияет на уровень калия в комбинации с валсартаном, рекомендуется часто проверять уровень калия в плазме крови.

Амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность, что приводит к усилению эффекта снижения артериального давления.
-----------	---------------------------------	--

Одновременное применение требует осторожности

Компоненты Ко-Валодипу	Известны взаимодействия с такими препаратами	Эффект при взаимодействии с другими лекарственными средствами
------------------------	--	---

Валсартан и гидрохлоротиазид	Литий	О обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсичность сообщали течение одновременного применения лития с ингибиторами АПФ (ИАПФ), АРА II, в том числе вальсартаном или тиазидами, такими как гидрохлоротиазид. Поскольку почечный клиренс снижается тиазидами, риск токсичности лития, вероятно, может увеличиваться при применении Ко-Валодипу. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови при одновременном применении этих препаратов.
Валсартан	Калийсберегающие диуретики, добавки калия, заместители соли, содержащие калий и другие средства, которые могут повышать уровень калия	Если необходимо применение лекарственного препарата, влияет на уровень калия в комбинации с валсартаном, рекомендуется часто проверять уровень калия в плазме крови.

Амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность, что приводит к усилению эффекта снижения артериального давления.
-----------	---------------------------------	--

Одновременное применение требует осторожности

Компоненты Ко-Валодипу	Известны взаимодействия с такими препаратами	Эффект при взаимодействии с другими лекарственными средствами
Амлодипин	Ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могут привести к значительному увеличению экспозиции амлодипина. Клинические проявления этих фармакокинетических изменений могут быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Таким образом, могут потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

Индукторы CYP3A4 (противосудорожные препараты [такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, зверобой)	При одновременном применении известных индукторов CYP3A4 плазменные концентрации амлодипина могут меняться. Поэтому следует контролировать артериальное давление с возможным корректировкой дозы обоих препаратов во время или после их совместного применения, особенно с сильными индукторами CYP3A4 (рифампицин, зверобой).
Симвастатин	Применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением одного симвастатина. Рекомендуется снижать дозу симвастатина до 20 мг пациентам, которые применяют амлодипин.

Дантролен (инфузии)	У животных наблюдались летальные случаи в результате вентрикулярных фибрилляций и кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и дантролена в. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, чувствительным к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественных гипертермий.	
Валсартан и гидрохлоротиазид	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (> 3 г/сут) и неселективные НПВП	НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлоротиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременное применение комбинированного препарата и НПВП может приводить к ухудшению функции почек и уровня калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг функции почек в начале лечения, а также соответствующую гидратацию пациента.

Валсартан	Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или ефлюксного переносчика (ритонавир)	Результаты исследований in vitro с тканью печени человека показали, что валсартан является субстратом печеночного переносчика накопления OATP1B1 и печеночного ефлюксного переносчика MRP2. Одновременное применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или ефлюксного переносчика (ритонавир) могут увеличивать системную экспозицию валсартана.
Гидрохлоротиазид	Алкоголь, барбитураты или наркотические препараты	Одновременное применение тиазидных диуретиков с веществами, которые также имеют эффект снижения артериального давления (например, с такими, снижающие симпатическую активность центральной нервной системы или прямую вазодилатацию), может усилить ортостатической гипотензии.
	Амантадин	Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут повышать риск развития побочных реакций, амантадина.
	Антихолинергические препараты и другие лекарственные средства, влияющие на моторику желудка	Биодоступность диуретиков тиазидного типа могут повышать антихолинергические препараты (например атропин, биперидена), очевидно, вследствие снижения желудочно-кишечной моторики и скорости опорожнения желудка. И наоборот, предполагается, что прокинетическим вещества, такие как цизаприд, могут уменьшить биодоступность тиазидных диуретиков.

Противодиабетические препараты (например инсулин и пероральные противодиабетические средства)	Тиазиды могут изменять толерантность к глюкозе. Может возникнуть необходимость повторно скорректировать дозу инсулина и пероральных противодиабетических средств.
Метформин	Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск развития лактоацидоза, индуцированного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлортиазида.
Бета-блокаторы и diazoxid	Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с бета-блокаторами может усиливать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут усиливать гипергликемический эффект diazоксида.

	Карбамазепин	У пациентов, получающих гидрохлоротиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Поэтому пациентов следует предупредить о возможности гипонатриемических реакций, а также наблюдать за их состоянием.
	Циклоспорин	Одновременное лечение с циклоспорином может усиливать риск гиперурикемии и осложнения подагрического типа.
	Цитотоксические препараты	Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут ослаблять почечную экскрецию цитотоксических препаратов (например циклофосфамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивный эффект.
	Гликозиды наперстянки	Индуцированная тиазидами гипокалиемия или гипомагниемия могут возникать как побочные эффекты, способствующие развитию сердечной аритмии, индуцированной наперстянки.
	Йодсодержащие контрастные средства	В случае индуцированной диуретиком дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препаратов йода. Перед применением следует провести регидратацию.

	Ионообменные смолы	Поглощение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида снижается холестирамином или колестиполом. Это может привести к субтерапевтической эффекту тиазидных диуретиков. Однако разделение приема гидрохлоротиазида и смолы таким образом, что гидрохлоротиазид применяется менее чем за 4 часа до или через 4-6 ч после применения смол, потенциально минимизирует взаимодействие.
	Лекарственные препараты, влияющие на уровень калия	Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида могут усиливать при одновременном назначении диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, АКТГ (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты и антиаритмические средства. Если такие препараты назначать с комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.
	Лекарственные препараты, влияющие на уровни натрия	Гипонатриемичный эффект диуретиков может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими препаратами, антиэпилептических препаратов и тому подобное. Необходима осторожность при длительном применении этих лекарственных средств.

	Лекарственные средства, которые могут вызвать «torsades de pointes»	Учитывая риск гипокалиемии, гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью с лекарственными средствами, которые могут вызвать «torsades de pointes», в частности с антиаритмическими препаратами класса Ia и III класса, а также с некоторыми антипсихотическими препаратами.
	Лекарственные препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон 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 сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может повышать частоту возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.
	Метилдопа	Были отдельные сообщения о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.
	Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например тубокурарин)	Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие производных кураре.

Другие антигипертензивные препараты	Тиазиды потенцируют гипотензивное действие других антигипертензивных препаратов (гуанетидин, метилдопа, бета-блокаторы, сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов, иАПФ, ингибиторы блокаторов рецепторов ангиотензина II и прямых ингибиторов ренина).
Прессорные амины (например норадреналин, адреналин)	Гидрохлоротиазид может уменьшать реакцию на прессорные амины, такие как норадреналин. Клиническое значение этого эффекта неопределенное и недостаточно для прекращения их применения.

Витамин D и соли
кальция

Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или с солями кальция может усиливать повышение уровня кальция в сыворотке крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков может привести к гиперкальциемии, склонных к гиперкальциемии (например, гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования или витамин D-опосредованные состояния) у предрасположенных пациентов за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Двойная блокада РААС с АРА II, иАПФ или алискиреном

Клинические данные показали, что двойная блокада РААС с помощью одновременного применения иАПФ, АРА II или алискиреном связана с повышенным риском развития побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией веществом, влияет на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакологические»).

Особенности применения

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не исследовали.

Пациенты с дефицитом натрия и дегидратацией

Чрезмерная гипотензия, включая ортостатической гипотензии, наблюдалась у 1,7% пациентов, получавших максимальную дозу комбинации препаратов амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида (10 мг/320 мг/25 мг) по сравнению с 1,8% пациентов, получавших валсартан/гидрохлоротиазид (320 мг/25 мг), 0,4% пациентов, получавших амлодипин/валсартан (10 мг/320 мг), и 0,2% пациентов, получавших гидрохлоротиазид/амлодипин (25 мг/10 мг), в контролируемом исследовании с участием пациентов с умеренной или тяжелой неосложненной гипертонией.

У пациентов с дефицитом солей и/или дегидратацией, которые получают диуретики в высоких дозах, может возникать симптоматическая артериальная гипотензия после начала применения Ко-Валодипа. Ко-Валодип можно применять только после коррекции дефицита солей и/или дегидратации.

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

Изменения уровней электролитов сыворотки крови

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Противодействующий влияние валсартана 320 мг и гидрохлоротиазида 25 мг на уровень калия в сыворотке крови примерно уравнивает друг друга у многих больных. У остальных пациентов один или другой эффект может быть

доминирующим.

Необходимо периодически контролировать уровень электролитов сыворотки крови, чтобы определить возможный электролитный дисбаланс.

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

Валсартан

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

Гидрохлоротиазид

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

Лечение препаратом Ко-Валодип следует начинать только после коррекции гипокалиемии и любой сосуществующей гипомагниемии. Тиазидные диуретики могут привести к появлению гипокалиемии или обострять существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью пациентам с состояниями, включающих потерю калия, например, солевтратна нефропатия и преренальное (кардиогенный) нарушение функции почек. Если гипокалиемия развивается во время терапии гидрохлоротиазидом, применение комбинированного препарата следует прекратить до стабильной коррекции калиевого баланса.

Тиазидные диуретики могут вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз или обострять существующую гипонатриемию. Наблюдалась гипонатриемия, сопровождающаяся неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Лечение гидрохлоротиазидом следует начинать только после коррекции существующей гипонатриемии. В случае тяжелой или скорой гипонатриемии при лечении Ко-Валодипом применение препарата следует прекратить до нормализации натриемии. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, усиливают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. При применении тиазидных диуретиков снижается экскреция кальция, что может приводить к гиперкальциемии.

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

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики могут ускорить азотемию у пациентов с хроническим заболеванием почек.

При применении препарата Ко-Валодип рекомендуется периодически контролировать уровень электролитов (включая калий), креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов с нарушением функции почек. Ко-Валодип противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, анурией или пациентам, которые находятся на диализе.

Нет необходимости в коррекции дозы комбинированного препарата пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73м²).

Стеноз почечной артерии

Следует применять препарат с осторожностью у гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки, поскольку уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови могут увеличиваться.

Трансплантация почки

В настоящее время нет информации относительно безопасности применения препарата пациентам, которым недавно проведено трансплантации почки.

Нарушение функции печени

Валсартан главным образом выводится в неизмененном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется и показатель AUC (концентрация в плазме - время) выше у пациентов с нарушениями функции печени рекомендации по дозированию отсутствуют. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, не сопровождающихся холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг. Поэтому Ко-Валодип не показан данной группе пациентов.

Ангионевротический отек

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовой щели, которые могут привести к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или

языка наблюдались у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе иАПФ. Применение Ко-Валодипа следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке повторное применение не рекомендуется.

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

Вследствие угнетения РААС у пациентов с повышенной чувствительностью могут ожидатьс я нарушение функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, в которых функция почек зависит от активности РААС, лечения иАПФ и АРА приводит к олигурии и/или прогрессирующей азотемии (редко) с острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. О подобных результатах сообщали о валсартана. Оценка пациентов с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда должна всегда включать оценку функции почек.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании амлодипина (PRAISE-2) у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического происхождения класса III и IV по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше, несмотря на незначительную разницу в появлении или ухудшении сердечной недостаточности по сравнению с таковой при применении плацебо.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летальному исходу.

Рекомендуется с осторожностью назначать пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно в максимальной дозе комбинированного препарата - 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку данные по применению препарата этой группе пациентов ограничены.

Стеноз аортального и митрального клапанов

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

Беременность

Лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) не следует начинать в период беременности. Если продолжения терапии АРА II необходимо,

пациентам, которые планируют беременность, необходимо перейти на лечение альтернативными антигипертензивными средствами, которые имеют установленный профиль безопасности для применения беременным. В случае наступления беременности лечение АРА II следует немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативную терапию.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Системная красная волчанка

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

Другие нарушения метаболизма

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств пациентам с сахарным диабетом.

Поскольку Ко-Валодип содержит гидрохлоротиазид, он противопоказан при системной гиперурикемии. Гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови вследствие снижения клиренса мочевой кислоты и может вызвать обострение гиперурикемии, а также внезапную подагрой в чувствительных пациентов.

Тиазиды могут ослаблять выведение кальция с мочой и вызывать периодическое и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Применение Ко-Валодипа следует прекратить, если во время лечения развивается гиперкальциемия. Во время лечения тиазидами периодически следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов по функции паращитовидных желез.

Фоточувствительность

О случаях реакций фоточувствительности сообщали при применении тиазидных диуретиков (см. Раздел «Побочные реакции»). Если фотосенсибилизация возникает в течение приема препарата, рекомендуется прекратить. Если восстановление применения диуретика считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки тела от солнечных лучей или искусственного УФО.

Закрытая глаукома

Применение сульфонида гидрохлоротиазида было связано с аллергической реакцией, которая привела к острой транзиторной миопии и закрытоугольной глаукомы. Симптомы включали острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах, обычно появлялись в первые часы или первую неделю после начала лечения. Нелеченная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

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

Общие

С осторожностью назначать пациентам, у которых наблюдалась повышенная чувствительность к другим АРА II в. Возникновение реакций гиперчувствительности к гидрохлоротиазида более вероятно у пациентов с аллергией и астмой.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуется с осторожностью, в частности часто контролируя артериальное давление, назначать пациентам пожилого возраста, особенно максимальные дозы 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку данные по его применению пациентам этой группы ограничены.

Двойная блокада РААС

Существуют доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА I или алискиреном повышает риск гипотензии, может приводить к повышению случаев гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность).

В связи с этим двойная блокада РААС путем одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Если двойная блокада нужна, то ее следует проводить под наблюдением специалиста и при постоянном контроле функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II не рекомендуется пациентам с диабетической нефропатией.

Немеланомного рак кожи

Повышенный риск немеланомного рака кожи (НМРШ) [Базальноклеточный карцинома (БКК) и плоскоклеточный рак] с увеличением кумулятивной дозы гидрохлоротиазида наблюдался в двух эпидемиологических исследованиях на базе Датского Национального Реестра Рака. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может быть возможным механизмом для развития НМРШ.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске НМРШ и необходимость регулярно проверять кожу на наличие новых поражений и немедленно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Возможны профилактические мероприятия, такие как ограничение воздействия солнечных лучей и ультрафиолетовых лучей, а также в случае воздействия, следует посоветовать пациентам защитой, чтобы минимизировать риск развития рака кожи. Подозрительные поражения кожи следует немедленно изучить, потенциально включая гистологические исследования биопсий. Применение гидрохлоротиазида также должно быть пересмотрено у пациентов, которые болели НМРШ (см. Также раздел «Побочные реакции»).

Натрий

Этот препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, покрытой оболочкой, то есть, по сути, без натрия.

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

У пациентов, принимающих Ко-Валодип, может возникать головокружение или ощущение слабости после приема препарата, поэтому они должны учитывать это при управлении автотранспортом и работы с потенциально опасными механизмами.

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина в период беременности не установлена. В исследованиях на животных репродуктивная токсичность наблюдалась при применении высоких доз. Применение в период беременности рекомендуется, только если отсутствует более безопасный альтернативный препарат и если заболевание несет большой риск для беременной и плода.

Валсартан

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

Данные эпидемиологических исследований риска тератогенности после применения иАПФ в течение первого триместра беременности были убедительными; однако небольшой рост риска исключать нельзя. Хотя данные контролируемых эпидемиологических исследований АРА II отсутствуют, подобный риск может возникать при применении препаратов этого класса.

Если беременность установлена во время терапии, прием препарата следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Экспозиция АРА II во II и III триместрах, как известно, оказывает токсическое действие на плод человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

В случае если АРА II применяли, начиная со II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Младенцы, матери которых принимали АРА II, должны находиться под тщательным наблюдением на случай развития артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в I триместре, ограничен. Данных, полученных в ходе исследований на животных, недостаточно.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида дает возможность утверждать, что применение этого препарата в период II и III триместров беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и привести к возникновению фетальных и неонатальных реакций, таких как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения, а также может ассоциироваться с другими побочными реакциями, наблюдаемых у взрослых.

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Нет опыта применения комбинированного препарата беременным женщинам. Имеющиеся данные о компонентах препарата дают возможность утверждать, что применение Ко-Валодипа противопоказано в период беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Период кормления грудью

Амлодипин проникает в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученной младенцем, оценивалась с межквартальным диапазоном 3-7%, максимально 15%. Влияние амлодипина на младенца неизвестно. Информация по применению валсартана в период кормления грудью отсутствует. Гидрохлоротиазид оказывается в грудном молоке в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах, вызывающих сильный диурез, могут препятствовать образованию грудного молока. Применение Ко-Валодипа противопоказано в период кормления грудью. В период кормления грудью желательно использовать альтернативные методы лечения с лучше установленными профилями безопасности, особенно в период кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Клинических исследований, связанных с применением комбинированного препарата, по фертильности нет.

Валсартан

Валсартан не имел никакого вредного влияния на репродуктивную функцию самцов или самок крыс при пероральных дозах до 200 мг/кг/сут. Эта доза в 6 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека, рассчитанную в мг/м² (расчеты предусматривают перорально дозу 320 мг/сут для пациента с массой тела 60 кг).

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были зарегистрированы обратные биохимические изменения головок сперматозоидов. Клинические данные недостаточны относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было выявлено неблагоприятные воздействия на фертильность самцов.

Способ применения и дозы

Дозировка

Рекомендуемая доза Ко-Валодип - 1 таблетка в сутки, желательно утром.

Перед терапией препаратом Ко-Валодип состояние пациента должен быть контролируемым неизменными дозами монопрепаратов, которые принимают одновременно. Доза Ко-Валодипу должна зависеть от доз отдельных компонентов комбинации, применяемые на момент смены препарата. Максимальная рекомендуемая доза амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид 10 мг/320 мг/25 мг.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции почек

Поскольку в состав препарата входит гидрохлоротиазид, препарат противопоказан пациентам с анурией и тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика »).

Нет необходимости в коррекции дозы пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести.

Нарушение функции печени

Поскольку в состав препарата входит валсартан, препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, не сопровождающихся холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг, и поэтому Ко-Валодип не показан для этой группы пациентов (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендации по дозировке амлодипина не установлены. При переходе на Ко-Валодип пациентам с артериальной гипертензией с нарушением функции печени следует применять самую низкую доступную дозу амлодипина.

Сердечная недостаточность и заболевания коронарных артерий

Опыт применения препарата, особенно в максимальных дозах, пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий ограничен. Рекомендуются с осторожностью применять Ко-Валодип пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно максимальную дозу 10 мг/320 мг/25 мг.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуется с осторожностью, в частности часто контролируя артериальное давление, назначать пациентам пожилого возраста, особенно максимальную дозу 10 мг/320 мг/25 мг, поскольку данные по применению препарата этой группе пациентов ограничены. При переходе пациентов пожилого возраста на Ко-Валодип нужно применять самую низкую доступную дозу амлодипина.

Способ применения

Ко-Валодип можно применять независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком, запивая водой, в одно и то же время суток, желательно утром.

Дети

Нет соответствующего применения Ко-Валодипу детям в возрасте до 18 лет для показания эссенциальная гипертензия.

Передозировка

Симптомы

Нет данных о передозировке препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид. Основным симптом передозировки - возможна выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может привести к выраженной вазодилатации периферических сосудов и, возможно, рефлекторной тахикардии. Сообщалось про выраженную и потенциальную пролонгированную системную гипотензию, включая шок с летальным исходом при применении амлодипина.

Лечение

Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Клинически выраженная артериальная гипотензия при передозировке препарата требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая

частый мониторинг функции сердца и дыхательной системы, содержание нижних конечностей в приподнятом положении, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Сосудосуживающие препараты могут быть уместными для восстановления тонуса сосудов и артериального давления при условии, что нет противопоказаний для их применения. Введение кальция глюконата может быть эффективным для возвращения к норме эффектов блокады кальциевых каналов.

Амлодипин

Если после приема препарата прошло немного времени, следует рассмотреть вопрос о вызове рвоты или промывание желудка. При назначении активированного угля здоровым добровольцам сразу или через 2 часа после приема амлодипина абсорбция амлодипина выражено снижалась.

Маловероятно, что амлодипин выводится с помощью гемодиализа.

Валсартан

Маловероятно, что валсартан выводится гемодиализом.

Гидрохлоротиазид

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

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

Побочные реакции

Очень часто $\geq 1/10$; часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко $< 1/10000$; неизвестно (невозможно определить по имеющимся данным).

Профиль безопасности применения комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, представленный ниже, базируется на клинических исследованиях препарата и известному профилю безопасности отдельных его компонентов: амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида.

Побочные реакции, представленные в таблице по классам систем органов (MedDRA) и частотой, представленные относительно препарата амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид и отдельно в отношении каждого компонента.

Системы органов по MedDRA	Побочные реакции	Частота	
		амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид	амлодипин
Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы)	НМРШ (БКК и плоскоклеточный рак)		
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз, недостаточность костного мозга		
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита		
	Гемолитическая анемия		
	Лейкопения		Очень редко
	Нейтропения		
	Тромбоцитопения, иногда с пурпурой		Очень редко
	Апластическая анемия		
Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность		Очень редко
Со стороны метаболизма и питания	Анорекция	Нечасто	
	Гиперкальциемия	Нечасто	
	Гипергликемия		Очень редко

Гиперлипидемия	Нечасто		
Гиперурикемия	Нечасто		
Гиперхлоремический алкалоз			
Гипокалиемия	Часто		
Гипомагниемия			
Гипонатриемия	Нечасто		
Ухудшение метаболических признаков диабета			
Со стороны психики	Депрессия		Нечасто
	Бессонница/нарушение сна	Нечасто	Нечасто
	Изменения настроения		Нечасто
	Дезориентация		Редко
Со стороны нервной системы	Нарушение координации	Нечасто	
	Головокружение	Часто	Часто
	Головокружение постуральное, головокружение при напряжении	Нечасто	
	Дисгевзия	Нечасто	Нечасто
	Экстрапирамидные симптомы		Неизвестно
	Головная боль	Часто	Часто
	Гипертония		Очень редко
	Летаргия	Нечасто	
	Парестезии	Нечасто	Нечасто
	Периферическая нейропатия, нейропатия	Нечасто	Очень редко
	Сонливость	Нечасто	Часто
	Синкопе	Нечасто	Нечасто
	Тремор		Нечасто

Гипестезия		Нечасто	
Со стороны органов зрения	Нарушение зрения	Нечасто	Нечасто
	Расстройства зрения		Нечасто
	Острая закрыто-глаукома		
Со стороны органов слуха и лабиринта	Звон в ушах		Нечасто
	Вертиго	Нечасто	
Со стороны сердца	Пальпитация		Часто
	Тахикардия	Нечасто	
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий)		Очень редко
	Инфаркт миокарда		Очень редко
Со стороны сосудов	Приливы		Часто
	Артериальная гипотензия	Часто	Нечасто
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	
	Флебит, тромбофлебит	Нечасто	
	Васкулит		Очень редко
Со стороны респираторного тракта, органов средостения и грудной клетки	Кашель	Нечасто	Очень редко
	Диспное	Нечасто	Нечасто
	Респираторный дистресс, отек легких, пневмонит		
	Ринит		Нечасто
	Подразнения горла	Нечасто	
Со стороны пищеварительного тракта	Абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота	Нечасто	Часто

Неприятный запах при дыхании	Нечасто		
Изменение частоты дефекации		Нечасто	
Запор			
Снижение аппетита			
Диарея	Нечасто	Нечасто	
Сухость во рту	Нечасто	Нечасто	
Диспепсия	Часто	Нечасто	
Гастрит		Очень редко	
Гиперплазия десен		Очень редко	
Тошнота	Нечасто	Часто	
Панкреатит		Очень редко	
Рвота	Нечасто	Нечасто	
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня ферментов печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови		Очень редко*
	Гепатит		Очень редко
	Внутрипеченочный холестаз, желтуха		Очень редко
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Алоpecia		Нечасто
	Ангioneвротический отек		Очень редко
	Буллезный дерматит		
	Кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной формы красной волчанки		
	Мультиформная эритема		Очень редко
	Сыпь		Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	Нечасто

Фотосенсибилизация **		Очень редко	
Зуд	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
Пурпура		Нечасто	
Высыпания		Нечасто	Неизвестно
Изменение цвета кожи		Нечасто	
Крапивница			
Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз		Неизвестно	
Эксфолиативный дерматит		Очень редко	
Синдром Стивенса- Джонсона		Очень редко	
Отек Квинке		Очень редко	
Со стороны костно- мышечной системы и соединительной ткани	Артралгия		Нечасто
	Боль в спине	Нечасто	Нечасто
	Опухание суставов	Нечасто	
	Спазмы мышц	Нечасто	Нечасто
	Мышечная слабость	Нечасто	
	Миалгия	Нечасто	Нечасто
	Боль в конечностях	Нечасто	
	Отек лодыжки		Часто
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови	Нечасто	
	Нарушение мочеиспускания		Нечасто
	Никтурия		Нечасто
	Полакиурия	Часто	Нечасто
	Почечная дисфункция		
	Острая почечная недостаточность	Нечасто	

Почечная недостаточность и нарушение функции почек			Неизвестно
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Импотенция.	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия.		Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте применения	Абазия, нарушение походки	Нечасто	
	Астения	Нечасто	Нечасто
	Дискомфорт, недомогание	Нечасто	Нечасто
	Слабость	Часто	Часто
	Некардиальных боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто
	Отек	Часто	Часто
	Боль		Нечасто
	Лихорадка		
Обследование	Повышение уровня липидов		
	Повышение уровня азота мочевины	Нечасто	
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	Нечасто	
	Глюкозурия		
	Снижение уровня калия в крови	Нечасто	
	Повышение уровня калия в крови		
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто
	Уменьшение массы тела		Нечасто

* В основном связано с холестазом.

** См. «Особенности применения». Фотосенсибилизация.

Описание избранных побочных реакций.

НМРШ: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдается кумулятивный дозозависимый связь между гидрохлоротиазидом и НМРШ (см. Раздел «Особенности применения»).

Отчет об ожидаемых побочных реакциях

Отчетность о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Информацию о любых предполагаемых побочных реакциях следует подавать в соответствии с требованиями законодательства.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Для лекарственного средства не нужны особые условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

Источник инструкции

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