

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Ко-Валодіп**

**(Co-Valodip)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* амлодипін у вигляді амлодипіну бесилату, валсартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 10 мг амлодипіну у вигляді амлодипіну бесилату, 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна (тип 200), маніт, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, повідон К 25, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат;

плівкова оболонка: полівініловий спирт, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171), тальк, оксид заліза жовтий (Е 172) (тільки для дозування 10 мг/160 мг/25 мг), оксид заліза червоний (Е 172) (тільки для дозування 10 мг/160 мг/12,5 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Ко-Валодіп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 5 мг/160 мг/12,5 мг: білі або майже білі овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням К1 з одного боку;

Ко-Валодіп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг/160 мг/12,5 мг: рожеві овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням К2 з одного боку;

Ко-Валодіп, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг/160 мг/25 мг: коричнево-жовті овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням К4 з одного боку.

## **Фармакотерапевтична група.**

Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін і гідрохлоротіазид.

Код АТХ C09D X01.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

До складу лікарського засобу Ко-Валодіп входять 3 антигіпертензивні засоби з механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, що доповнюють один одного: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II, а гідрохлоротіазид – до класу тіазидних діуретиків. Комбінація цих трьох компонентів характеризується взаємодоповнюючою антигіпертензивною дією.

### *Амлодипін*

Амлодипін, що входить до складу лікарського засобу Ко-Валодіп, інгібує трансмембранний вхід іонів кальцію у м'язи серця та гладкі м'язи судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну відбувається шляхом прямої релаксуючої дії на гладкі м'язи судин, спричиняючи зниження резистентності периферичних судин та артеріального тиску.

Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується у дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливість серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежить від проходження позаклітинного кальцію в ці клітини через специфічні іонні канали. Амлодипін у терапевтичних дозах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи та стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується вираженими змінами частоти серцевих скорочень або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Концентрації у плазмі крові співвідносяться з ефектом як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок амлодипін у терапевтичних дозах призводить до зниження резистентності ниркових судин і підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ефективного ниркового плазматому без зміни фільтраційної фракції або протеїнурії.

Як і при застосуванні інших блокаторів кальцієвих каналів, вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, у цілому показало невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на  $dP/dt$  та на лівошлуночковий і діастолічний тиск або об'єм. У гемодинамічних дослідженнях при застосуванні терапевтичних доз амлодипін не виявляв негативного інотропного ефекту в інтактних тварин та людей, навіть при сумісному введенні людям бета-блокаторів.

Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності у здорових тварин або людини. У клінічних дослідженнях, у яких амлодипін застосовували в комбінації з бета-блокаторами пацієнтам з артеріальною гіпертензією або стенокардією, змін показників електрокардіограми (ЕКГ) не було відзначено.

Спостерігався позитивний клінічний ефект амлодипіну у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангиографічно.

### *Валсартан*

Валсартан є активним при пероральному застосуванні, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (АРА II). Валсартан діє селективно на підтип АТ<sub>1</sub> рецепторів, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II.

Прийом валсартану пацієнтами з артеріальною гіпертензією сприяє зниженню артеріального тиску без впливу на швидкість пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування одноразової дози початок гіпотензивного ефекту настає протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект триває протягом 24 годин після застосування препарату. При повторному застосуванні максимальне зниження артеріального тиску (при всіх режимах дозування) досягається зазвичай протягом 2–4 тижнів.

### *Гідрохлоротіазид*

Місцем дії тiazидних діуретиків є переважно дистальні звивисті каналці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок існують високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тiazидних діуретиків та інгібування транспортування NaCl у дистальні звивисті каналці. Механізм дії тiazидів полягає в інгібуванні переносників NaCl, можливо, шляхом конкуренції за центри Cl<sup>-</sup>, що, зі свого боку, діє на механізми реабсорбції електролітів: безпосередньо посилює екскрецію натрію і хлору до приблизно еквівалентного ступеня та опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми крові з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секреції альдостерону та виведенням калію із сечею, а також зниженням калію у сироватці крові.

*Фармакокінетика.*

#### Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлоротіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

#### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

Після перорального застосування комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид здоровим дорослим добровольцям максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягалася протягом 6–8 годин, 3 годин і 2 годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду при застосуванні комбінованого препарату аналогічні показникам, що спостерігалися при застосуванні його компонентів як окремих лікарських засобів.

## Амлодипін

**Абсорбція.** Після перорального застосування у терапевтичних дозах окремо амлодипіну  $C_{\max}$  досягається через 6–12 годин. Абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

**Розподіл.** Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* амлодипіну показали, що приблизно 97,5 % препарату, що знаходиться у циркулюючій крові, зв'язується з білками плазми крові.

**Біотрансформація.** Амлодипін активно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.

**Виведення.** Амлодипін виводиться з плазми крові двома етапами, кінцевий період напіввиведення становить приблизно 30–50 годин. Рівноважний стан у плазмі крові досягається після постійного застосування протягом 7–8 днів. 10 % початкового амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

## Валсартан

**Абсорбція.** Після перорального застосування окремо валсартану його  $C_{\max}$  досягається через 2–4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Вживання їжі знижує площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) валсартану приблизно на 40 %, а  $C_{\max}$  – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому препарату натще і після їди. Однак таке зменшення показника AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

**Розподіл.** Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів, що вказує на відсутність екстенсивного розподілу валсартану. Валсартан активно зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), головним чином з альбумінами сироватки крові.

**Біотрансформація.** Валсартан не трансформується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було ідентифіковано у плазмі крові у низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт фармакологічно неактивний.

**Виведення.** Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у вигляді незміненого препарату. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить приблизно 2 л/годину, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

## Гідрохлоротіазид

**Абсорбція.** Абсорбція гідрохлоротіазиду після перорального застосування відбувається швидко (час досягнення максимальної концентрації ( $T_{\max}$ ) – приблизно 2 години).

Підвищення середнього AUC є лінійним і пропорційним до дози при застосуванні у терапевтичному діапазоні доз. Вплив прийому їжі на абсорбцію гідрохлоротіазиду, при наявності, незначний з клінічної точки зору. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 70 % після перорального прийому.

*Розподіл.* Видимий об'єм розподілу становить 4–8 л/кг. Гідрохлоротіазид у циркулюючій крові зв'язується з білками плазми крові (40–70 %), головним чином з альбумінами сироватки крові. Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах у кількості, що приблизно втричі перевищує рівень у плазмі крові.

*Біотрансформація.* Гідрохлоротіазид виводиться у незміненому вигляді.

*Виведення.* Гідрохлоротіазид виводиться з плазми крові протягом періоду напіввиведення, що становить у середньому від 6 до 15 годин на стадії термінального виведення. Жодних змін у кінетиці гідрохлоротіазиду при повторному прийомі не відбувається, а накопичення – мінімальне при прийомі один раз на добу. Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у вигляді незміненої сполуки із сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації та активного виведення у ниркові канальці.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Діти (віком до 18 років)*

Немає даних щодо фармакокінетики у дітей.

##### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Час до досягнення  $C_{max}$  амлодипіну подібний у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що спричиняє підвищення AUC та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, тому з обережністю слід підвищувати дозу таким пацієнтам.

Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами, але це не має клінічної значущості.

Обмежені дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлоротіазиду знижений як у здорових добровольців літнього віку, так і у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно з молодшими здоровими добровольцями.

Оскільки три компоненти препарату однаково добре переносяться молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, рекомендований звичайний режим дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок суттєво не впливають на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося, для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % загального плазматичного кліренсу, не спостерігалось взаємозв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану.

Тому пацієнти з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості можуть застосовувати препарат у звичайній початковій дозі (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

При порушенні функції нирок середній піковий рівень у плазмі крові та значення AUC гідрохлоротіазиду збільшуються, а швидкість виведення із сечею знижується. У пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції нирок спостерігали збільшення AUC гідрохлоротіазиду втричі. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок спостерігали збільшення AUC у 8 разів. Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок, анурією та тим, хто перебуває на діалізі (див. розділ «Протипоказання»).

### *Порушення функції печінки*

Наявні дуже обмежені клінічні дані щодо застосування амлодипіну у пацієнтів з порушеннями функції печінки. У пацієнтів з порушеннями функції печінки кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення показника AUC приблизно на 40–60 %. У середньому в пацієнтів із хронічними захворюваннями легкого та помірного ступеня тяжкості експозиція AUC валсартану у 2 рази вища, ніж у дорослих добровольців (згруповано за віком, статтю і масою тіла). Через вміст валсартану лікарський засіб Ко-Валодіп протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду та які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим.

### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаз.
- Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/хв/  $1,73$  м<sup>2</sup>), анурія, а також перебування на діалізі.
- Супутнє застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/  $1,73$  м<sup>2</sup>).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Тяжка артеріальна гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна

кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня).

- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Досліджень взаємодії комбінованого препарату амлодипіну/валсартану/гідрохлоротіазиду з іншими лікарськими засобами не проводили. У даному розділі наведена лише інформація про взаємодію з іншими лікарськими засобами, що відомі для кожної окремої діючої речовини.

Однак важливо враховувати, що лікарський засіб Ко-Валодіп може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

#### Одночасне застосування не рекомендоване

Компоненти Ко-Валодіпу	Відома взаємодія з такими лікарськими засобами	Ефект при взаємодії з іншими лікарськими засобами
Валсартан і гідрохлоротіазид	Літій	Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичність повідомляли протягом одночасного застосування літію з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА II), у тому числі з валсартаном або тіазидами, такими як гідрохлоротіазид. Оскільки нирковий кліренс літію знижується тіазидами, ризик токсичності літію, імовірно, може збільшуватися при застосуванні лікарського засобу Ко-Валодіп. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові при супутньому застосуванні цих препаратів.
Валсартан	Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замісники солі, що містять калій, та інші лікарські засоби, що можуть підвищувати рівень калію	Якщо необхідне застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.
Амлодипін	Грейпфрут або грейпфрутовий сік	Застосування амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки у деяких пацієнтів може збільшуватися біодоступність, що призводить до посилення ефекту зниження артеріального тиску.

#### Одночасне застосування потребує обережності

Компоненти Ко-Валодіпу	Відома взаємодія з такими лікарськими засобами	Ефект при взаємодії з іншими лікарськими засобами
------------------------	--	---

Амлодипін	Інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір)	Одночасне застосування амлодипіну із сильними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного збільшення експозиції амлодипіну. Клінічні прояви цих фармакокінетичних змін можуть бути більш вираженими у пацієнтів літнього віку. Таким чином, можуть бути потрібні клінічний моніторинг та коригування дози.
	Індуктори СYP3A4 (протисудомні препарати [такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон], рифампіцин, звіробій)	При супутньому застосуванні відомих індукторів СYP3A4 плазмова концентрація амлодипіну може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск із можливим коригуванням дози обох препаратів під час або після їх супутнього застосування, особливо із сильними індукторами СYP3A4 (наприклад, рифампіцин, звіробій).
	Симвастатин	Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг пацієнтам, які застосовують амлодипін.
	Дантролен (інфузії)	У тварин спостерігалися летальні випадки внаслідок вентрикулярних фібриляцій та кардіоваскулярних колапсів у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, чутливим до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісних гіпертермій.
	Такролімус	Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при супутньому застосуванні з амлодипіном. Щоб уникнути токсичності такролімусу, слід проводити моніторинг його рівня в крові та, за необхідності, коригування дози під час застосування амлодипіну.
Валсартан і гідрохлоротіазид	Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (>3 г/добу) і неселективні НПЗП	НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування комбінованого препарату і НПЗП може призводити до порушення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг функції нирок на початку лікування, а також відповідну гідратацію пацієнта.

Валсартан	Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)	Результати досліджень <i>in vitro</i> з тканиною печінки людини показали, що валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) може збільшувати системну експозицію валсартану.
Гідрохлоротіазид	Алкоголь, барбітурати або наркотичні препарати	Одночасне застосування тіазидних діуретиків з речовинами, які також мають ефект зниження артеріального тиску (наприклад, із такими, що знижують симпатичну активність центральної нервової системи або пряму вазодилатацію), може посилити ортостатичну гіпотензію.
	Амантадин	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.
	Антихолінергічні препарати та інші лікарські засоби, що впливають на моторику шлунка	Біодоступність діуретиків тіазидного типу можуть підвищувати антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден), очевидно, внаслідок зниження шлунково-кишкової моторики та швидкості випорожнення шлунка. І навпаки, передбачається, що прокінетичні речовини, такі як цизаприд, можуть зменшити біодоступність тіазидних діуретиків.
	Антидіабетичні препарати (наприклад інсулін і пероральні антидіабетичні засоби)	Тіазиди можуть змінювати толерантність до глюкози. Може виникнути необхідність повторно скорегувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів.
	Метформін	Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлоротіазиду.
	Бета-блокатори і діазоксид	Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами може посилювати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.
	Карбамазепін	У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому пацієнтів слід попередити про можливість гіпонатріємічних реакцій, а також спостерігати за їх станом.
	Циклоспорин	Одночасне лікування з циклоспорином може посилювати ризик гіперурикемії та ускладнення подагричного типу.
	Цитотоксичні препарати	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їхній мієлосупресивний ефект.

	Глікозиди наперстянки	Індукована тіазидом гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть виникати як небажані ефекти, що спричиняють розвиток серцевої аритмії, індукованої дигіталісом.
	Йодовмісні контрастні засоби	У випадку індукованої діуретиком дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію.
	Іонообмінні смоли	Поглинання тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижується холестираміном або колестиполом. Це може призвести до субтерапевтичних ефектів тіазидних діуретиків. Проте розділення прийому гідрохлоротіазиду та смоли таким чином, що гідрохлоротіазид застосовується щонайменше за 4 години до або через 4-6 годин після застосування смол, потенційно мінімізує взаємодію.
	Лікарські засоби, що впливають на рівень калію	Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду можуть посилювати калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблювальні засоби, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти та антиаритмічні засоби. Якщо такі препарати призначати з комбінацією амлодипін/валсартан/ гідрохлоротіазид, рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.
	Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію	Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися при одночасному застосуванні з антидепресантами, антипсихотичними препаратами, антиепілептичними препаратами тощо. Необхідна обережність при тривалому застосуванні цих лікарських засобів.
	Лікарські засоби, які можуть викликати «torsades de pointes»	Зважаючи на ризик гіпокаліємії, гідрохлоротіазид слід з обережністю застосовувати з лікарськими засобами, які можуть викликати «torsades de pointes», зокрема з антиаритмічними препаратами класу Ia та класу III, а також із деякими антипсихотичними препаратами.
	Лікарські засоби, які застосовують для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)	Може виникнути необхідність у коригуванні дози урикозуричних лікарських засобів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у підвищенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може підвищувати частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.
	Метилдопа	Були окремі повідомлення про розвиток гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)	Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, потенціюють дію похідних кураре.
Інші антигіпертензивні препарати	Тіазиди потенціюють антигіпертензивну дію інших антигіпертензивних препаратів (таких як гуанетидин, метилдопа, бета-блокатори, судинорозширювальні засоби, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, інгібітори блокаторів рецепторів ангіотензину II та прямих інгібіторів реніну).
Пресорні аміни (наприклад норадреналін, адреналін)	Гідрохлоротіазид може зменшувати реакцію на пресорні аміни, такі як норадреналін. Клінічне значення цього ефекту невизначене та недостатнє для припинення їх застосування.
Вітамін D і солі кальцію	Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з вітаміном D або із солями кальцію може потенціювати підвищення рівня кальцію у сироватці крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків може призвести до гіперкальціємії у схильних до цього пацієнтів (наприклад, гіперпаратиреоз, злоякісні новоутворення або вітамін-D-опосередкований стан) за рахунок збільшення каналцевої реабсорбції кальцію.

### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з АРА II, інгібіторами АПФ або аліскіреном

Клінічні дані продемонстрували, що подвійна блокада РААС за допомогою супутнього застосування інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з монотерапією речовиною, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка» «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### **Особливості застосування.**

Безпека та ефективність амлодипіну при гіпертонічному кризі не досліджувались.

### Пацієнти з дефіцитом натрію та дегідратацією

Надмірна артеріальна гіпотензія, включаючи ортостатичну гіпотензію, спостерігалася у 1,7 % пацієнтів, які отримували максимальну дозу комбінації препаратів амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду (10 мг/320 мг/25 мг) порівняно з 1,8 % пацієнтів, які отримували валсартан/гідрохлоротіазид (320 мг/25 мг), 0,4 % пацієнтів, які отримували амлодипін/валсартан (10 мг/320 мг), та 0,2 % пацієнтів, які отримували гідрохлоротіазид/амлодипін (25 мг/10 мг), у контрольованому дослідженні з участю пацієнтів з помірною або тяжкою неускладненою артеріальною гіпертензією.

У пацієнтів з дефіцитом солей та/або дегідратацією, які отримують діуретики у високих дозах, може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія після початку застосування Ко-Валодіпу. Лікарський засіб Ко-Валодіп можна застосовувати лише після корекції дефіциту солей та/або дегідратації.

Якщо при застосуванні препарату виникає виражена артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення, припідняти нижні кінцівки і, якщо необхідно, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин. Лікування можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

#### Зміни рівня електролітів сироватки крові

##### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Протидіючий вплив валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг на рівень калію в сироватці крові приблизно врівноважує один одного у багатьох хворих. В інших пацієнтів один ефект може бути домінуючим.

Необхідно періодично перевіряти рівень електролітів у сироватці крові, щоб визначити можливий електролітний дисбаланс.

Періодичне визначення рівня електролітів і калію у сироватці крові слід проводити через відповідні проміжки часу для попередження можливого електролітного дисбалансу, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику як порушення функції нирок, лікування іншими препаратами та електролітний дисбаланс в анамнезі.

##### *Валсартан*

Одночасне застосування з калійвмісними добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими препаратами, що можуть підвищувати рівень калію (наприклад, із гепарином), не рекомендоване. При необхідності слід контролювати рівень калію.

##### *Гідрохлоротіазид*

Повідомляли про розвиток гіпокаліємії при лікуванні тiazидними діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом.

Лікування препаратом Ко-Валодіп слід починати тільки після корекції гіпокаліємії та будь-якої співіснуючої гіпомагніємії. Тiazидні діуретики можуть призвести до появи гіпокаліємії або загострювати наявну гіпокаліємію. Тiazидні діуретики слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станом, що включає втрату калію, наприклад, солевтратна нефропатія та преренальне (кардіогенне) порушення функції нирок. Якщо гіпокаліємія розвивається під час терапії гідрохлоротіазидом, застосування комбінованого препарату слід припинити до стабільної корекції калієвого балансу.

Тiazидні діуретики можуть спричиняти гіпонатріємію і гіпохлоремічний алкалоз або загострювати існуючу гіпонатріємію. Спостерігалася гіпонатріємія, що супроводжувалася неврологічними симптомами (нудота, прогресуюча дезорієнтація, апатія). Лікування гідрохлоротіазидом слід розпочинати лише після корекції існуючої гіпонатріємії. У разі тяжкої або швидкої гіпонатріємії під час застосування лікарського засобу Ко-Валодіп застосування його слід припинити до нормалізації натріємії. Тiazиди,

в тому числі гідрохлоротіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призводити до гіпомагніємії. При застосуванні тіазидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призводити до гіперкальціємії.

Усім пацієнтам, які отримують тіазидні діуретики, необхідно проводити періодичний моніторинг рівня електролітів, особливо калію, натрію та магнію.

#### Порушення функції нирок

Тіазидні діуретики можуть прискорити азотемію у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок.

При застосуванні препарату Ко-Валодіп рекомендовано періодично контролювати рівень електролітів (включаючи калій), креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові пацієнтів із порушеннями функції нирок. Лікарський засіб Ко-Валодіп протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, анурією або пацієнтам, які знаходяться на діалізі.

Немає необхідності у коригуванні дози комбінованого препарату пацієнтам із порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (ШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>).

#### Стеноз ниркової артерії

Слід з обережністю застосовувати препарат для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки, оскільки рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові може збільшуватися.

#### Трансплантація нирки

На даний час немає інформації щодо безпеки застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

#### Порушення функції печінки

Валсартан головним чином виводиться у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та показник AUC вищий у пацієнтів із порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозування відсутні. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, що не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. Отже, лікарський засіб Ко-Валодіп не показаний даній групі пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

#### Ангіоневротичний набряк

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, та/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика спостерігалися у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Застосування лікарського засобу Ко-Валодіп слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

#### Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про інтестинальний ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися такі симптоми як біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо у пацієнта діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

#### Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій/ стан після перенесеного інфаркту міокарда

Внаслідок пригнічення РААС у пацієнтів із підвищеною чутливістю можуть очікуватися порушення функції нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок може залежати від активності РААС, лікування інгібіторами АПФ і АРА призводить до олігурії та/або прогресуючої азотемії (рідко) з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Про подібні результати повідомляли щодо валсартану. Оцінка пацієнтів із серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні амлодипіну (PRAISE-2) у пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою, незважаючи на незначну різницю у появі чи погіршенні серцевої недостатності порівняно з такою при застосуванні плацебо.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних захворювань та летального наслідку.

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо у максимальній дозі комбінованого препарату – 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені.

#### Стеноз аортального і мітрального клапанів

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам зі стенозом аортального і мітрального клапанів невисокого ступеня.

#### Вагітність

Лікування АРА II не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження терапії АРА II є необхідним, пацієнтам, які планують вагітність, необхідно перейти на лікування альтернативними антигіпертензивними засобами, які мають встановлений профіль безпеки для застосування вагітним. У разі настання вагітності лікування АРА II потрібно негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію.

#### Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом не слід лікувати антагоністом ангіотензину II валсартаном, оскільки у них не активована система ренін-ангіотензин. Тому препарат Ко-Валодіп не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

## Системний червоний вовчак

Повідомляли, що тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, загострюють або активують перебіг системного червоного вовчака.

## Інші порушення метаболізму

Тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівень холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом.

Оскільки лікарський засіб Ко-Валодіп містить гідрохлоротіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії. Гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові внаслідок зниження кліренсу сечової кислоти та може спричиняти загострення гіперурикемії, а також раптову подагру у чутливих пацієнтів.

Тiazиди можуть послаблювати екскрецію кальцію із сечею і спричиняти періодичне та незначне підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Застосування лікарського засобу Ко-Валодіп слід припинити, якщо під час лікування розвивається гіперкальціємія. Під час лікування тiazидами періодично слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Слід припинити застосування тiazидів перед проведенням тестів щодо функції паращитовидної залози.

## Фоточутливість

Про випадки реакцій фоточутливості повідомляли при застосуванні тiazидних діуретиків (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому препарату, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного ультрафіолетового опромінювання.

## Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати сульфаніламідів або похідних сульфаніламідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і зазвичай виникають протягом декількох годин або тижнів від початку прийому препарату. Нелікована закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

Насамперед необхідно якомога швидше припинити застосування гідрохлоротіазиду. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокутової глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

## Загальні

З обережністю призначати препарат пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших АРА II. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш імовірно у пацієнтів з

алергією та астмою.

#### Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози препарату 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо його застосування пацієнтам цієї групи обмежені.

#### Подвійна блокада РААС

Існують докази того, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, може призводити до підвищення випадків артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушень функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).

У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену не рекомендується.

Якщо подвійна блокада потрібна, то її слід проводити під ретельним наглядом фахівця і при постійному контролі функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Супутнє застосування інгібіторів АПФ і АРА II не рекомендується пацієнтам з діабетичною нефропатією.

#### Немеланомний рак шкіри

Підвищений ризик немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинна карцинома (БКК) і плоскоклітинний рак (ПКР)] зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях на базі Данського Національного Реєстру Раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути можливим механізмом для розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик НМРШ та необхідність регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячних променів і ультрафіолетових променів, а також у разі впливу, слід порадити пацієнтам відповідний захист, щоб мінімізувати ризик розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно обстежити, потенційно включаючи гістологічні дослідження біопсій. Застосування гідрохлоротіазиду також потрібно переглянути у пацієнтів, які хворіли на НМРШ (див. також розділ «Побічні реакції»).

#### Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, гарячку, погіршення легеневої функції та артеріальну гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом лікарського засобу Ко-Валодіп слід припинити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

#### Натрій

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в 1 таблетці, вкритій плівковою оболонкою, тобто, по суті, без натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

##### *Амлодипін*

Безпека застосування амлодипіну у період вагітності не з'ясована. У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність спостерігалася при застосуванні високих доз. Застосування у період вагітності рекомендовано, тільки якщо відсутній більш безпечний альтернативний лікарський засіб та якщо захворювання несе більший ризик для вагітної та плода.

##### *Валсартан*

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час застосування цього лікарського засобу підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були переконливими; проте невелике зростання ризику виключати не можна. Хоча дані контрольованих епідеміологічних досліджень АРА II відсутні, подібний ризик може виникати при застосуванні препаратів цього класу.

Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Експозиція АРА II в II і III триместрах, як відомо, чинить токсичну дію на плід людини (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

У разі якщо АРА II застосовували, починаючи з II триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа плода.

Немовлята, матері яких приймали АРА II, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

##### *Гідрохлоротіазид*

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо в I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату у період II та III триместрів вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних

та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія, а також може асоціюватися з іншими побічними реакціями, що спостерігаються у дорослих.

### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Немає досвіду застосування комбінованого препарату вагітним жінкам. Наявні дані щодо компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування лікарського засобу Ко-Валодіп протипоказано у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### Період годування груддю

Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям, оцінювалася з міжквартильним діапазоном 3–7 %, максимально 15 %. Вплив амлодипіну на немовля невідомий. Інформація щодо застосування валсартану у період годування груддю відсутня. Гідрохлоротіазид виявляється у грудному молоці у невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах, що спричиняють сильний діурез, можуть перешкоджати утворенню грудного молока. Застосування лікарського засобу Ко-Валодіп протипоказано протягом періоду годування груддю. Протягом періоду годування груддю бажано використовувати альтернативні методи лікування з краще встановленими профілями безпеки, особливо у період годування новонародженої або недоношеної дитини.

### Фертильність

Клінічних досліджень, пов'язаних із застосуванням комбінованого препарату, щодо фертильності немає.

### *Валсартан*

Валсартан не мав жодного шкідливого впливу на репродуктивну функцію самців або самок щурів при пероральних дозах до 200 мг/кг/добу. Ця доза в 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини, розраховану у мг/м<sup>2</sup> (розрахунки передбачають пероральну дозу 320 мг/добу для пацієнта з масою тіла 60 кг).

### *Амлодипін*

У деяких пацієнтів, які отримували блокатори кальцієвих каналів, були зареєстровані оборотні біохімічні зміни головок сперматозоїдів. Клінічні дані є недостатніми щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність. В одному дослідженні на щурах було виявлено несприятливий вплив на фертильність самців.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

У пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Ко-Валодіп, може виникати запаморочення або відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно

небезпечними механізмами.

Амлодипін може слабко чи помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчують запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їхня реакція може порушуватися.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Дозування

Рекомендована доза препарату Ко-Валодіп – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед терапією препаратом Ко-Валодіп стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза лікарського засобу Ко-Валодіп повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовують на момент зміни препарату. Максимальна рекомендована доза препарату амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид становить 10 мг/320 мг/25 мг.

#### Окремі групи пацієнтів

##### *Порушення функції нирок*

Оскільки до складу препарату входить гідрохлоротіазид, препарат протипоказаний пацієнтам з анурією та тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам із порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості.

##### *Порушення функції печінки*

Оскільки до складу препарату входить валсартан, препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості, що не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, тому лікарський засіб Ко-Валодіп не показаний для цієї групи пацієнтів (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені. При переході на лікарський засіб Ко-Валодіп пацієнтам з артеріальною гіпертензією із порушеннями функції печінки потрібно застосовувати найнижчу доступну дозу амлодипіну.

##### *Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій*

Досвід застосування препарату, особливо у максимальних дозах, пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій обмежений. Рекомендовано з обережністю застосовувати лікарський засіб Ко-Валодіп пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо максимальну дозу 10 мг/320 мг/25 мг.

##### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальну дозу 10 мг/320 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені. При переході пацієнтів літнього віку на лікарський засіб Ко-Валодіп потрібно застосовувати найнижчу доступну дозу амлодипіну.

### Спосіб застосування

Лікарський засіб Ко-Валодіп можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці.

### *Діти*

Немає відповідного застосування лікарського засобу Ко-Валодіп дітям віком до 18 років для показання есенціальна гіпертензія.

### ***Передозування.***

#### Симптоми

Немає даних про передозування препарату амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид. Основний симптом передозування – можлива виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призводити до вираженої вазодилатації периферичних судин і, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомляли про виражену і потенційну пролонговану системну гіпотензію, включаючи шок із летальним наслідком при застосуванні амлодипіну.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відтермінованим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

#### Лікування

##### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні препарату потребує активної підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функції серця і дихальної системи, утримання нижніх кінцівок у припіднятому положенні, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Судинозвужувальні препарати можуть бути доречними для відновлення тону судин і артеріального тиску за умови, що немає протипоказань для їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути ефективним для повернення до норми ефектів блокади кальцієвих каналів.

##### *Амлодипін*

Якщо після прийому препарату минуло небагато часу, слід розглянути питання про виклик блювання або промивання шлунка. При призначенні активованого вугілля здоровим

добровольцям одразу або через 2 години після прийому амлодипіну його абсорбція виражено знижувалася.

Малоймовірно, що амлодипін виводиться за допомогою гемодіалізу.

### *Валсартан*

Малоймовірно, що валсартан виводиться за допомогою гемодіалізу.

### *Гідрохлоротіазид*

Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується дефіцитом електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією) і гіповолемією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими симптомами передозування є нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до спазмів м'язів та/або загострення аритмії, пов'язаної з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських засобів.

Рівень, до якого гідрохлоротіазид виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлений.

### **Побічні реакції.**

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (неможливо визначити за наявними даними).

Профіль безпеки застосування комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид, представлений нижче, базується на клінічних дослідженнях препарату та відомому профілю безпеки окремих його компонентів: амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду.

Побічні реакції, подані у таблиці нижче за класами систем органів (MedDRA) та частотою, представлені щодо препарату амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид і окремо щодо кожного компонента.

Клас системи органів за MedDRA	Побічні реакції	Частота			
		амлодипін/ валсартан/ гідрохлоро тіазид	амлодипін	валсартан	гідрохлоро тіазид
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включно з кістами та поліпами)	НМРШ (БКК та ПКР)	-	-	-	невідомо

З боку системи крові та лімфатичної системи	агранулоцитоз, недостатність кісткового мозку	-	-	-	дуже рідко
	зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту	-	-	невідомо	-
	гемолітична анемія	-	-	-	дуже рідко
	лейкопенія	-	дуже рідко	-	дуже рідко
	нейтропенія	-	-	невідомо	-
	тромбоцитопенія, іноді з пурпурою	-	дуже рідко	невідомо	рідко
	апластична анемія	-	-	-	невідомо
З боку імунної системи	гіперчутливість	-	дуже рідко	невідомо	дуже рідко
З боку метаболізму та живлення	анорексія	нечасто	-	-	-
	гіперкальціємія	нечасто	-	-	рідко
	гіперглікемія	-	дуже рідко	-	рідко
	гіперліпідемія	нечасто	-	-	-
	гіперурикемія	нечасто	-	-	часто
	гіперхлоремічний алкалоз	-	-	-	дуже рідко
	гіпокаліємія	часто	-	-	дуже часто
	гіпомагніємія	-	-	-	часто
	гіпонатріємія	нечасто	-	-	часто
	погіршення метаболічних ознак діабету	-	-	-	рідко
З боку психіки	депресія	-	нечасто	-	рідко
	безсоння/ порушення сну	нечасто	нечасто	-	рідко
	зміни настрою	-	нечасто	-	-
	дезорієнтація	-	рідко	-	-
З боку нервової системи	порушення координації	нечасто	-	-	-
	запаморочення	часто	часто	-	рідко
	запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні	нечасто	-	-	-
	дистевзія	нечасто	нечасто	-	-
	екстрапірамідний синдром	-	невідомо	-	-
	головний біль	часто	часто	-	рідко
	гіпертонія	-	дуже рідко	-	-
	летаргія	нечасто	-	-	-
	парестезія	нечасто	нечасто	-	рідко
	периферична нейропатія, нейропатія	нечасто	дуже рідко	-	-
	сонливість	нечасто	часто	-	-
	синкопе	нечасто	нечасто	-	-
	тремор	-	нечасто	-	-
гіпестезія	-	нечасто	-	-	

З боку органів зору	порушення зору	нечасто	нечасто	-	рідко
	розлади зору	-	нечасто	-	-
	гостра закритокутова глаукома	-	-	-	невідомо
	хоріоїдальний випіт	-	-	-	невідомо
З боку органів слуху та лабіринту	дзвін у вухах	-	нечасто	-	-
	вертиго	нечасто	-	нечасто	-
З боку серця	пальпітація	-	часто	-	-
	тахікардія	нечасто	-	-	-
	аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь)	-	дуже рідко	-	рідко
	інфаркт міокарда	-	дуже рідко	-	-
З боку судин	припливи	-	часто	-	-
	артеріальна гіпотензія	часто	нечасто	-	-
	ортостатична гіпотензія	нечасто	-	-	часто
	флебіт, тромбофлебіт	нечасто	-	-	-
	васкуліт	-	дуже рідко	невідомо	-
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	кашель	нечасто	дуже рідко	нечасто	-
	диспное	нечасто	нечасто	-	-
	респіраторний дистрес, набряк легень, пневмоніт	-	-	-	дуже рідко
	риніт	-	нечасто	-	-
	подразнення горла	нечасто	-	-	-
	гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)	-	-	-	дуже рідко
З боку травного тракту	абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота	нечасто	часто	нечасто	рідко
	неприємний запах при диханні	нечасто	-	-	-
	зміна частоти дефекації	-	нечасто	-	-
	запор	-	-	-	рідко
	зниження апетиту	-	-	-	часто
	діарея	нечасто	нечасто	-	рідко
	сухість у роті	нечасто	нечасто	-	-
	диспепсія	часто	нечасто	-	-
	гастрит	-	дуже рідко	-	-
	гіперплазія ясен	-	дуже рідко	-	-
	нудота	нечасто	часто	-	часто
	панкреатит	-	дуже рідко	-	дуже рідко
	блювання	нечасто	нечасто	-	часто
кишковий ангіоневротичний набряк	-	-	дуже рідко	-	

З боку печінки та жовчовивідних шляхів	підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубину у сироватці крові	-	дуже рідко*	невідомо	-
	гепатит	-	дуже рідко	-	-
	внутрішньопечінковий холестаза, жовтяниця	-	дуже рідко	-	рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	алопеція	-	нечасто	-	-
	ангіоневротичний набряк	-	дуже рідко	невідомо	-
	бульозний дерматит	-	-	невідомо	-
	шкірні реакції, подібні червоному вовчаку, реактивація шкірної форми червоного вовчака	-	-	-	дуже рідко
	мультиформна еритема	-	дуже рідко	-	невідомо
	екзантема	-	нечасто	-	-
	гіпергідроз	нечасто	нечасто	-	-
	реакції фоточутливості**	-	дуже рідко	-	рідко
	свербіж	нечасто	нечасто	невідомо	-
	пурпура	-	нечасто	-	рідко
	висипання	-	нечасто	невідомо	часто
	зміна кольору шкіри	-	нечасто	-	-
	кропив'янка	-	дуже рідко	-	часто
	некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз	-	невідомо	-	дуже рідко
	ексфоліативний дерматит	-	дуже рідко	-	-
	синдром Стівенса-Джонсона	-	дуже рідко	-	-
набряк Квінке	-	дуже рідко	-	-	
З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	артралгія	-	нечасто	-	-
	біль у спині	нечасто	нечасто	-	-
	опухання суглобів	нечасто	-	-	-
	спазми м'язів	нечасто	нечасто	-	невідомо
	м'язова слабкість	нечасто	-	-	-
	міалгія	нечасто	нечасто	невідомо	-
	біль у кінцівках	нечасто	-	--	-
набряк щиколотки	-	часто	--	-	

З боку нирок і сечовидільної системи	підвищення рівня креатиніну у сироватці крові	нечасто	-	невідомо	-
	порушення сечовипускання	-	нечасто	-	-
	ніктурія	-	нечасто	-	-
	полакіурія	часто	нечасто	-	-
	ниркова дисфункція	-	-	-	невідомо
	гостра ниркова недостатність	нечасто	-	-	невідомо
	ниркова недостатність і порушення функції нирок	-	-	невідомо	рідко
З боку репродуктивної системи і молочних залоз	імпотенція	нечасто	нечасто	-	часто
	гінекомастія	-	нечасто	-	-
Загальні порушення та реакції у місці введення	абазія, порушення ходи	нечасто	-	-	-
	астенія	нечасто	нечасто	-	невідомо
	дискомфорт, нездужання	нечасто	нечасто	-	-
	слабкість	часто	часто	нечасто	-
	некардіальний біль у грудній клітці	нечасто	нечасто	-	-
	набряк	часто	часто	-	-
	біль	-	нечасто	-	-
	пропасниця	-	-	-	невідомо
Обстеження	підвищення рівня ліпідів	-	-	-	дуже часто
	підвищення рівня азоту сечовини крові	нечасто	-	-	-
	підвищення рівня сечової кислоти у крові	нечасто	-	-	-
	глюкозурія	-	-	-	рідко
	зниження рівня калію у крові	нечасто	-	-	-
	підвищення рівня калію у крові	-	-	невідомо	-
	збільшення маси тіла	нечасто	нечасто	-	-
	зменшення маси тіла	-	нечасто	-	-

\* В основному пов'язано з холестаазом.

\*\* Див. розділ «Особливості застосування» («Фоточутливість»).

Опис обраних побічних реакцій.

НМРШ: на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом і НМРШ (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Для лікарського засобу не потрібні особливі умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

KPKA, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.