

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КО-ДІОВАН⁰

(CO-DIOVAN^a)

Склад:

діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид мікронізований;

1 таблетка містить 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду мікронізованого або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду мікронізованого, або 160 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду мікронізованого, або 320 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду мікронізованого, або 320 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду мікронізованого;

допоміжні речовини:

кремнію діоксид колоїдний безводний; кросповідон; гіпромелоза/гідроксипропілметилцелюлоза; магнію стеарат; целюлоза мікрокристалічна; макрогол 8000/поліетиленгліколь; тальк; титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е 172) – лише для таблеток по 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг, 320/12,5 мг; заліза оксид жовтий (Е 172) – лише для таблеток по 80/12,5 мг, 160/25 мг, 320/25 мг; заліза оксид чорний (Е 172) – лише для таблеток по 160/25 мг, 320/12,5 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Ко-Діован⁰ 80/12,5 мг: світло-оранжевого кольору, овальні, ледь опуклі, з написами (тисненнями) «HGH» з одного боку і «CG» – з іншого;

Ко-Діован⁰ 160/12,5 мг: темно-червоного кольору, овальні, ледь опуклі, з написами (тисненнями) «HHH» з одного боку і «CG» – з іншого;

Ко-Діован⁰ 160/25 мг: коричнево-оранжевого кольору, овальні, ледь опуклі, з написами (тисненнями) «HXH» з одного боку і «NVR» – з іншого.

Ко-Діован⁰ 320/12,5 мг: рожевого кольору, овальні, зі скошеними краями, з написами (тисненнями) «NVR» з одного боку і «HIL» – з іншого;

Ко-Діован⁰ 320/25 мг: жовтого кольору, овальні, зі скошеними краями, з написами (тисненнями) «NVR» з одного боку і «CTI» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та

діуретики. Код АТХ C09D A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, утворений із ангіотензину I з участю ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної дії, включаючи як безпосередню, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску. Як потужна судинозвужувальна речовина, ангіотензин II чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1 , які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT_1 -рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT_2 -рецептори, що врівноважує ефект AT_1 -рецепторів. Валсартан не має жодної часткової активності агоніста відносно AT_1 -рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1 -рецепторами, ніж із AT_2 -рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ($P < 0,05$) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ($P < 0,05$).

У контрольованих клінічних дослідженнях частота кашлю у пацієнтів, які отримували комбінацію валсартану та гідрохлоротіазиду, склала 2,9 %.

Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення перорального застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається у межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається у межах 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні у ході тривалої терапії. Комбінація з гідрохлоротіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

Відміна валсартану не призводить до різкого підвищення артеріального тиску (синдром рикошету) або інших побічних ефектів.

Валсартан не впливає на рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози в сироватці крові або сечової кислоти у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Точкою дії тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків, і де відбувається пригнічення транспортування іонів Na і Cl. Механізм дії тiazидів пов'язаний з пригніченням насоса Na Cl, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місце транспорту Cl. Як результат цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, внаслідок чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці. Взаємозв'язок між реніном та альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану з застосуванням тiazидного діуретика.

Фармакокінетика.

Валсартан. Після внутрішнього прийому лікарського засобу всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює у широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності Ко-Діовану⁰ становить 23 % (діапазон 23 ± 7). Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер ($t_{1/2\alpha} < 1$ години та $t_{1/2\beta}$ майже 9 годин).

У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату один раз на день кумуляція незначна. Концентрації препарату у плазмі крові у жінок і чоловіків були однакові. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу в період рівноважного стану низький (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відносно повільний (приблизно 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70 % (від величини прийнятої внутрішньої дози), а майже 30 % виводиться з сечею, переважно у незміненому вигляді.

При призначенні валсартану з їжею площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зменшується на 48 %, хоча приблизно через 8 годин після прийому препарату концентрація препарату у плазмі як у разі прийому його натще, так і у разі прийому з їжею однакові. Зменшення площі під кривою «концентрація – час» не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

Гідрохлоротіазид. Всмоктування гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо відбувається швидко ($t_{\max}$ – приблизно 2 години). Фармакокінетика препарату у фазах розподілу і виведення описується загалом біекспоненційною низхідною кривою; період напіввиведення кінцевої фази становить 6–15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зростає прямо пропорційно до збільшення дози. При повторному

застосуванні фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінюється; при призначенні один раз на добу кумуляція незначна.

Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду при прийомі внутрішньо становить 70 %. Виведення відбувається з сечею: понад 95 % дози у незміненому вигляді і приблизно 4 % – у вигляді гідролізату – 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонаміду.

При одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду з їжею відзначалося як підвищення, так і зниження його системної біодоступності порівняно з відповідним показником при прийомі натще. Діапазон цих змін незначний і не має клінічної значущості.

Валсартан/гідрохлоротіазид. При одночасному застосуванні з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30 %. Одночасне призначення гідрохлоротіазиду, зі свого боку, не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Проте ця взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану і гідрохлоротіазиду. У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект цієї комбінації, який перевищував ефект кожного із компонентів окремо, а також ефект плацебо.

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку. У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак він не був клінічно значущим.

Деякі дані дають змогу припустити, що у осіб літнього віку системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Пацієнтам з кліренсом креатиніну 30–70 мл/хв корекція дози не потрібна.

Немає даних про застосування Ко-Діовану⁰ пацієнтами із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтами, які знаходяться на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться з організму при гемодіалізі.

При наявності ниркової дисфункції середні пікові рівні в плазмі та значення AUC гідрохлоротіазиду збільшуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю середній період напіввиведення майже подвоюється через суттєве зниження кліренсу нирок.

Виведення гідрохлоротіазиду нирками відбувається шляхом пасивної фільтрації та активної секреції у просвіт ниркових канальців. Стан функції нирок відіграє велику роль у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду, оскільки цей препарат виводиться лише нирками.

При наявності ниркової недостатності середні пікові рівні в плазмі та значення AUC гідрохлоротіазиду підвищуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю спостерігається 3-кратне збільшення AUC гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з важкою нирковою недостатністю відзначено 8-кратне збільшення AUC. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

Порушення функції печінки. Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабко

вираженими

(n = 6) і помірно вираженими (n = 5) порушеннями функції печінки був у 2 рази більший, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки немає.

Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлоротіазиду, і тому зниження його дози не потрібне.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71 533 випадки базальноклітинної карциноми (з них 1 430 833 осіб з контрольної групи) і 8 629 випадків плоскоклітинної карциноми (з них 172 462 особи з контрольної групи). Високе дозування гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг кумулятивно) було пов'язане зі скоригованим співвідношенням ризиків (OR) 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) для базальноклітинної карциноми та 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) для плоскоклітинної карциноми. Кумулятивна залежність доза-відповідь спостерігалася як при базальноклітинній карциномі, так і при плоскоклітинній карциномі. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ були зіставлені з 63,067 контрольними групами населення з використанням стратегії вибору ризику. Кумулятивна залежність доза-відповідь була продемонстрована зі скоригованим OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), збільшуючись до OR 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високої дози (~ 25000 мг) і OR 7,7 (5,7–10,5) при застосуванні найвищої дози (~ 100000 мг). Наприклад, сукупна доза 100000 мг відповідає щоденному застосуванню визначеної добової дози 25 мг протягом періоду більше 10 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Ко-Діовану⁰ або до інших похідних сульфонамідів.
- Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаза.
- Анурія.
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом (I та II типу) або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

- Вагітність, планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Спадковий ангіоневротичний набряк або ангіоневротичний набряк під час попереднього застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) чи антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані як з валсартаном, так і з гідрохлоротіазидом

Одночасне застосування не рекомендується

Літій. Оборотно підвищення концентрації літію у плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазиду. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо застосування такої комбінації необхідне, рекомендується проводити ретельний моніторинг рівнів літію у плазмі крові.

Одночасне застосування вимагає обережності

Інші антигіпертензивні препарати

Ко-Діован® може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (таких як: гуанетидин, метилдопа, вазодилататори, інгібітори АПФ, антагоністи рецептора ангіотензину, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, прямі інгібітори реніну та інгібітори зворотного захоплення дофаміну).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)

Можлива знижена реакція на пресорні аміни, такі як норадреналін, яка не є достатньою, щоб виключити їх використання.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу та неселективні НПЗП

НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом Ко-Діовану® та НПЗП може призвести до погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у плазмі крові. Таким чином, рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також адекватна гідратація пацієнта.

У хворих літнього віку, пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові (у тому числі у тих, хто отримує сечогінну терапію) або з дисфункцією нирок одночасне застосування НПЗП (або інгібіторів ЦОГ-2) з АРА II збільшує ризик погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Сумісне застосування цих препаратів вимагає обережності та моніторингу функції нирок.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

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

У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, необхідна обережність.

Це пов'язано з підвищеною частотою гіпотензії, втратою свідомості, гіперкаліємією та дисфункцією нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) у порівнянні з монотерапією. Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину або аліскіреном. Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, лікування повинно проходити лише під наглядом спеціалістів і супроводжуватися моніторингом функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом (I та II типу), діабетичною нефропатією або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказане.

Одночасне застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики, калієвмісні харчові добавки, сольові препарати для замісної терапії, що містять калій, та інші речовини, що можуть підвищувати рівень калію

За необхідності застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном рекомендується моніторинг рівня калію в плазмі крові.

При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, лікарські засоби на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку гіперкаліємії. У таких випадках Ко-Діован[®], який містить валсартан, слід застосовувати з обережністю та проводити моніторинг рівня калію.

Транспортери

Отримані *in vitro* дані показують, що валсартан є субстратом транспортера печінкового поглинання OATP1B1/OATP1B3 та ефлюксного печінкового транспортера MRP2. Клінічне значення цих даних остаточно не з'ясоване. Одночасне застосування інгібіторів транспортера поглинання (наприклад рифампіну, циклоспорину) або транспортерів ефлюксу (наприклад ритонавіру) може призводити до підвищення системної експозиції валсартану. Починаючи або закінчуючи одночасне лікування такими лікарськими засобами, рекомендується проявляти необхідну обережність.

Відсутність взаємодії

У дослідженнях лікарської взаємодії валсартану не було відзначено клінічно значущих взаємодій валсартану та таких препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидним компонентом Ко-Діовану[®] (див. взаємодії, пов'язані

з гідрохлоротіазидом).

Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

Одночасне застосування вимагає обережності

Лікарські препарати, застосування яких пов'язано з втратою калію та гіпокаліємією
Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду може посилюватися у разі одночасного застосування калійуретичних діуретиків, кортикостероїдів, проносних засобів, Адренокортикотропних гормонів (АКТГ), амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G, саліцилової кислоти та похідних, антиаритмічних засобів.

Якщо є необхідність у призначенні цих лікарських засобів з комбінацією гідрохлоротіазиду та валсартану, рекомендується проводити моніторинг рівня калію у плазмі.

Лікарські засоби, здатні індукувати шлуночкову тахікардію типу "пірует"

З огляду на ризик гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід з обережністю застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що можуть індукувати шлуночкову тахікардію типу "пірует", зокрема, з антиаритмічними засобами Ia та III класу, а також з деякими антипсихотичними засобами.

Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію у сироватці крові

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися у разі одночасного прийому таких лікарських засобів, як антидепресанти, антипсихотичні препарати, протиепілептичні препарати тощо. У разі тривалого застосування цих лікарських засобів рекомендується обережність.

Лікарські препарати, які можуть викликати двонаправлену тахікардію (torsades de pointes)

- Антиаритмічні препарати Ia класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід)
- Антиаритмічні препарати III класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід)
- Деякі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол)
- Інші (наприклад бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно)

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю одночасно з лікарськими засобами, які можуть спричинити двонаправлену тахікардію (torsades de pointes).

Глікозиди наперстянки

Індукована тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія може виникнути як небажаний ефект, що сприяє розвитку серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки.

Солі кальцію та вітамін D

Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, одночасно з вітаміном D або солями кальцію може сприяти підвищенню рівня кальцію у плазмі крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків з солями кальцію може спричиняти гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад пацієнтів з гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або опосередкованими вітаміном D станами), за рахунок посилення каналцевої реабсорбції кальцію.

Антидіабетичні засоби (пероральні препарати та інсулін)

Лікування тіазидами може впливати на толерантність до глюкози. Корекція дози антидіабетичного лікарського засобу може бути необхідною.

Слід з обережністю використовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлоротіазидом.

Бета-блокатори та діазоксид

Одночасне використання тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами підвищує ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підсилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Лікарські препарати, що застосовують у лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може виникнути необхідність корекції дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у плазмі. Може виникнути потреба у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біпериден)

Біодоступність тіазидних діуретиків може бути збільшена антихолінергічними засобами, вірогідно, через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка. Навпаки, можна очікувати, що прокінетичні лікарські засоби, такі як цизаприд, можуть знижувати біодоступність діуретиків тіазидного типу.

Амантадин

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, збільшують ризик небажаних ефектів, викликаних амантадином.

Іонообмінні смоли

Абсорбція тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижується під впливом холестираміну або коlestиполу. Це може зумовити субтерапевтичні ефекти тіазидних діуретиків. Однак зміщення у часі прийому гідрохлоротіазиду та смоли таким чином, щоб гідрохлоротіазид приймався не менше ніж за 4 години до або через 4-6 годин після прийому смоли, зводить до мінімуму ризик взаємодії.

Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть зменшувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів та посилювати їхні мієлосупресивні ефекти.

Недеполяризувальні релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють дію таких релаксантів скелетних м'язів, як похідні кураре.

Циклоспорин

Одночасне призначення з циклоспорином збільшує ризик гіперурикемії та ускладнень, подібних до подагри.

Алкоголь, анестетики та седативні препарати

У разі одночасного застосування тіазидних діуретиків з препаратами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, за рахунок зниження активності симпатичної центральної нервової системи або прямої судинорозширювальної дії), можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Метилдопа

Отримані окремі повідомлення про гемолітичну анемію у пацієнтів, яким призначають одночасне лікування метилдопою та гідрохлоротіазидом.

Карбамазепін

У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинути гіпонатріємія. Таких пацієнтів слід повідомити про можливість гіпонатріємічної реакції і спостерігати належним чином за їхнім станом.

Контрастні речовини, що містять йод

У разі викликаної діуретиком дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препарату, що містить йод. Слід провести адекватне поповнення втрати рідини у пацієнта перед застосуванням.

Особливості застосування.

Зміни електролітів.

Калій

Тіазидні діуретики можуть викликати гіпокаліємію або ускладнювати вже наявну гіпокаліємію.

Рекомендується корекція гіпокаліємії перед початком терапії тіазидами. Сумісна гіпомагніємія може викликати гіпокаліємію, більш складну для корекції.

Оскільки Ко-Діован[®] містить антагоніст рецепторів ангіотензину II, слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні Ко-Діовану[®] із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які

можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин). Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тiazидними діуретиками. Рекомендується регулярно перевіряти вміст калію та магнію в сироватці крові у пацієнтів зі станами, що включають посилену втрату калію. У всіх пацієнтів, які застосовують тiazидні діуретики, необхідно перевіряти баланс електролітів.

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК).

Лікування тiazидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії або із загостренням вже наявної гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Це може супроводжуватися неврологічними симптомами (блювання, сплутаність свідомості, апатія). Тiazидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Регулярно слід контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

Тiazиди посилюють виведення магнію з сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії.

У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі, як, наприклад, у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії Ко-Діованом[®] може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії цим лікарським засобом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові.

У разі гіпотензії пацієнта слід перевести у лежаче положення лежачи і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію сольового розчину. Лікування можна продовжувати одразу ж після стабілізації артеріального тиску.

Кальцій

Тiazидні діуретики зменшують екскрецію кальцію в сечі та можуть спричинити підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Тiazидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіперкальціємії або лікування станів, що її спричиняють. Регулярно слід контролювати концентрацію кальцію в сироватці крові.

Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю або іншими станами з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

У пацієнтів, функція нирок яких може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, і рідко – з гострою нирковою недостатністю. Застосування Ко-Діовану[®] хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано.

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосування Ко-Діовану[®] також може бути пов'язано із порушенням функції нирок, Ко-Діован[®] не слід застосовувати таким пацієнтам.

Стеноз ниркової артерії. Ко-Діован[®] слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки у таких пацієнтів можуть збільшуватися рівні сечовини крові та креатиніну плазми.

Первинний гіперальдостеронізм

Не слід застосовувати Ко-Діован® пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їхня ренін-ангіотензинова система не активована.

Стеноз аортального та мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, пацієнти зі стенозом аортального та мітрального клапана або гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією (ГОКМ) потребують особливої обережності.

Порушення функції нирок. Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) регулювання дози не потрібне.

Потрібно з обережністю застосовувати Ко-Діован® при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок. Вони неефективні як монотерапія при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), але їх можна застосовувати з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть пацієнтам з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) супутнє застосування препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину, у тому числі Ко-Діовану® або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, з аліскіреном протипоказане.

Немає досвіду застосування валсартану хворим з кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) чи пацієнтам, які проходять діаліз.

Трансплантація нирок

На сьогодні немає даних щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Порушення функції печінки. Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів з порушеннями функції печінки. Для пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна. Однак Ко-Діован® слід застосовувати з обережністю. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду.

Тіазиди можуть викликати дисбаланс електролітів, печінкову енцефалопатію та гепаторенальний синдром. Таким чином, Ко-Діован® слід призначати таким пацієнтам лише після вивчення співвідношення ризику і користі та моніторингу клінічних та лабораторних показників. Ко-Діован® протипоказаний пацієнтам з біліарним цирозом або холестазом.

Системний червоний вовчак. Повідомлялося, що тіазидні діуретики посилюють або активують прояви системного червоного вовчака.

Інші метаболічні порушення. Тіазидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому Ко-Діован® не рекомендується застосовувати пацієнтам з гіперурикемією та/або подагрою. Хворим на цукровий діабет може бути потрібна корекція дозування інсуліну чи пероральних гіпоглікемічних препаратів. Тіазиди

можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею та викликати тимчасове незначне підвищення рівня сироваткового кальцію при відсутності порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про наявність у пацієнта фонового гіперпаратиреозу. Слід припинити застосування тiazидів перед проведенням тестів для оцінки функції паращитовидних залоз.

Фоточутливість

Повідомлялося про випадки виникнення реакції фоточутливості при застосуванні тiazидних діуретиків. Якщо реакція фоточутливості виникає під час лікування, рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування сечогінного засобу вважається необхідним, рекомендується захищати відкриті ділянки шкіри від сонячних променів або штучного ультрафіолетового випромінювання.

Вагітність

У період вагітності не слід розпочинати застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо тільки продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається необхідним, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки для використання під час вагітності. При виявленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і, у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Загальні застереження

Слід дотримуватися обережності при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II в анамнезі. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду більш імовірні у пацієнтів з алергією та астмою.

Ангіоневротичний набряк

Виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів, та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика) спостерігалось у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі і при застосуванні інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, включаючи інгібітори АПФ. При розвитку набряку Квінке лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування препарату.

Гостра закритокутова глаукома

Застосування гідрохлоротіазиду, сульфонамідів було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції, яка може призвести до гострої перехідної короткозорості і гострої закритокутової глаукоми. Відзначається гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Ця симптоматика зазвичай триває протягом кількох годин на тиждень при прийомі препарату. Нелікована глаукома може призвести до необоротної втрати зору.

Слід негайно припинити застосування препарату. Може бути потрібне медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна

реакція на застосування сульфонамідів або пеніциліну.

Пацієнти із серцевою недостатністю, попереднім інфарктом міокарда

У пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з серйозною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину може бути пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, а в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та смертю. Оцінка стану хворих із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

Підвищений ризик НМРШ (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на датському національному реєстрі раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик НМРШ. Рекомендовано регулярно перевіряти шкіру таких пацієнтів на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі зміни шкіри. Можливі профілактичні заходи з метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри, такі як обмеження впливу сонячних променів і ультрафіолетових променів, при впливі сонячного світла – використання адекватного захисту. Підозрілі ураження шкіри слід негайно вивчити, включаючи проведення гістологічних досліджень, біопсій. Застосування гідрохлоротіазиду також має бути переглянute у пацієнтів, що перенесли НМРШ.

Фертильність

Немає інформації про вплив валсартану на фертильність людини. Дослідження на щурах не показали будь-якого впливу валсартану на фертильність.

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові. Гідрохлоротіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Валсартан

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II та III триместрів викликає у людей фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія,

гіперкаліємія).

Якщо антагоністи рецепторів ангіотензину II застосували з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю нирок та черепа.

Немовлята, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, потребують ретельного спостереження щодо гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності є обмеженим, особливо протягом I триместру. Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічних механізмів дії гідрохлоротіазиду передбачається що його застосування протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і викликати у плода та новонародженого такі ефекти, як жовтяниця, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенія.

Лікар, який призначає препарат, що діє на РААС, повинен інформувати жінку про потенційні ризики під час вагітності.

З огляду на механізм дії антагоністів рецепторів ангіотензину II ризик ембріональних захворювань та захворювань плода не може бути виключений. Згідно з ретроспективними даними, застосування інгібіторів АПФ в першому триместрі пов'язане з потенційним ризиком вроджених дефектів. Крім того, були зареєстровані ураження у плода та смерть у зв'язку зі застосуванням протягом другого та третього триместру препаратів, які безпосередньо впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). У людей фетальна ниркова перфузія, яка залежить від розвитку РААС, починається протягом другого триместру. Таким чином, ризик, пов'язаний із лікуванням валсартаном, вищий протягом другого та третього триместру. Були повідомлення про спонтанні аборти, олігогідрамніон та дисфункцію нирок у новонароджених, коли вагітні жінки випадково приймали валсартан.

Новонароджених, що піддавалися впливу препарату внутрішньоутробно, слід ретельно обстежувати щодо наявності достатньої кількості сечі, гіперкаліємії та показників артеріального тиску. Якщо необхідно, вжити відповідних медичних заходів (наприклад провести регідrataцію), щоб видалити препарат з кровообігу.

Внутрішньоматкова дія тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може спричинити жовтяницю або тромбоцитопенію у плода та новонародженого або інші побічні реакції, які спостерігалися у дорослих.

Період годування груддю

Якщо застосування препарату вкрай необхідне, годування груддю слід припинити. Немає жодної інформації щодо застосування валсартану протягом годування груддю.

Гідрохлоротіазид проникає через плаценту та у грудне молоко людини в невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах викликають діурез, що може пригнічувати продукування молока. Протягом періоду годування груддю бажано використовувати альтернативні методи лікування з краще встановленими профілями безпеки, особливо у період годування новонародженого або недоношеної дитини.

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

На початку застосування лікарського засобу (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу, що може призвести до нещасного випадку, з огляду на те, що іноді може виникнути запаморочення або втома. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза Ко-Діовану⁰ – 1 таблетка 80 мг/ 12,5 мг на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3–4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/ 12,5 мг на добу. Таблетки 160 мг/ 25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 160 мг/ 12,5 мг. Якщо і далі при застосуванні таблеток 160 мг/ 25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/ 12,5 мг. Таблетки 320 мг/ 25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 320 мг/ 12,5 мг.

Максимальна добова доза становить 320 мг/ 25 мг.

У разі відсутності ефекту від лікування Ко-Діованом⁰ після 8 тижнів необхідно розглянути застосування додаткового або альтернативного лікарського засобу.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 2–4 тижнів. Для деяких пацієнтів може бути необхідно 4–8 тижнів лікування.

Лікарський засіб Ко-Діован⁰ можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід запивати невеликою кількістю води.

Застосування пацієнтам літнього віку (понад 65 років)

Ко-Діован⁰ можна застосовувати пацієнтам будь-якого віку.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю

Для пацієнтів з нирковою недостатністю може бути необхідним зниження дози. У зв'язку з тим, що Ко-Діован⁰ містить гідрохлоротіазид, він протипоказаний пацієнтам з анурією, а у разі застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) потрібна особлива обережність.

Немає даних щодо застосування валсартану пацієнтам з кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) та пацієнтам, яким застосовують діаліз.

Печінкова недостатність

Для пацієнтів з печінковою недостатністю може бути необхідним зниження дози. У зв'язку з тим, що Ко-Діован⁰ містить гідрохлоротіазид, його необхідно застосовувати з обережністю

пацієнтам з печінковою недостатністю. У зв'язку з тим, що Ко-Діован[®] містить валсартан, він протипоказаний пацієнтам з біліарним цирозом або холестазом.

Доза валсартану для пацієнтам з легкою та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу не повинна перевищувати 80 мг.

Діти.

Препарат Ко-Діован[®] не рекомендується для застосування дітям у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Передозування валсартану може спричинити виражену гіпотензію, яка, у свою чергу, може призвести до пригнічення свідомості, розвитку судинної недостатності та/або шоку.

При передозуванні гідрохлоротіазиду можуть виникнути такі симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, порушення балансу електролітів і як наслідок – аритмія та м'язові спазми. Найхарактернішими ознаками передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

У всіх випадках передозування потрібно вжити загальних підтримувальних заходів, зокрема проводити моніторинг стану пацієнта та заходи для стабілізації серцево-судинної функції.

Терапевтичні заходи залежать від того, як давно була прийнята велика доза препарату, а також від тяжкості симптомів; при цьому першочерговим завданням є нормалізація гемодинаміки.

Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання. Якщо після застосування препарату пройшов тривалий час, необхідно дати пацієнту достатню кількість активованого вугілля.

При гіпотензії слід покласти пацієнта у горизонтальне положення та невідкладно забезпечити відновлення водно-сольового балансу шляхом внутрішньовенного введення ізотонічного сольового розчину.

Валсартан не можна вивести з організму за допомогою гемодіалізу через його зв'язування з білками плазми, але для виведення з організму гідрохлоротіазиду гемодіаліз є ефективним.

Побічні реакції.

Небажані реакції, про які найчастіше повідомлялося у ході клінічних досліджень застосування валсартану з гідрохлоротіазидом порівняно з плацебо та в постмаркетинговий період, наведено нижче за системами органів.

Частоту небажаних побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (1/10); часто (1/100,

< 1/10); нечасто (1/1000, < 1/100); рідко (1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи за частотою небажані реакції наведені у порядку зменшення тяжкості.

Небажані реакції валсартану/гідрохлоротіазиду

Інфекції

Нечасто: вірусні інфекції, гарячка.

Порушення обміну речовин, метаболізму

Нечасто: дегідратація.

Невідомо: гіпокаліємія, гіпонатріємія.

Неврологічні розлади

Часто: головний біль, втома, запаморочення.

Нечасто: астенія, запаморочення, безсоння, тривога, парестезія.

Рідко: депресія.

Невідомо: синкопе.

З боку органів зору

Нечасто: нечіткість зору.

Рідко: кон'юнктивіт.

Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату

Нечасто: середній отит, дзвін у вухах.

Серцеві розлади

Нечасто: серцебиття, тахікардія.

Судинні розлади

Нечасто: набряки, артеріальна гіпотензія, гіпергідроз.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: кашель, риніт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів.

Нечасто: бронхіт, задишка, синусит, фаринголарингеальний біль, сухість у роті.

Дуже рідко: епітаксис.

Невідомо: некардіогенний набряк легенів.

Шлунково-кишкові розлади

Часто: діарея.

Нечасто: болі в животі, порушення травлення, нудота, гастроентерит.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Часто: біль у спині, артралгія.

Нечасто: біль у кінцівках, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, судоми м'язів, міалгія.

З боку сечовидільної системи

Нечасто: часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів.

Дуже рідко: порушення функції нирок.

Порушення з боку репродуктивної системи

Часто: еректильна дисфункція.

Загальні розлади

Нечасто: підвищена втомлюваність.

Дослідження

Невідомо: підвищення рівня сечової кислоти у плазмі, підвищення рівня білірубіну та креатиніну у плазмі, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини в крові, нейтропенія.

Зниження рівня калію в сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували Ко-Діован[®], та 3,1 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Підвищення вмісту креатиніну та азоту сечовини в крові спостерігалось відповідно у 1,9 % та 14,7 % пацієнтів, які приймали Ко-Діован[®], і 0,4 % та 6,3 % відповідно пацієнтів, які отримували

плацебо в контрольованих клінічних дослідженнях.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з гіпертензією спостерігались нижченаведені явища незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із досліджуваним лікарським засобом: гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, розтягнення м'язів, закладеність носа, назофарингіт, біль у шиї, периферичний набряк, закладеність пазух.

Нижчеописані реакції були пов'язані з монотерапією валсартаном, але не спостерігалися при застосуванні Ко-Діовану[®].

У рідкісних випадках терапія валсартаном може бути пов'язана зі зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях про значне (> 20 %) зниження гематокриту та рівня гемоглобіну спостерігалось відповідно у 0,8 % та 0,4 % пацієнтів. У 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось зниження гематокриту або рівня гемоглобіну.

Нейтропенія спостерігалась у 1,9 % пацієнтів, які отримували валсартан, та 1,6 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У контрольованих клінічних дослідженнях значне підвищення рівня креатиніну, калію та загального білірубіну в сироватці крові спостерігалось відповідно у 0,8 %, 4,4 % та 6 % пацієнтів, які отримували валсартан, та 1,6 %, 6,4 % та 12,9 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У пацієнтів, які отримували валсартан, нечасто спостерігалось підвищення показників функції печінки.

Немає необхідності проводити спеціальний моніторинг лабораторних показників у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які отримують терапію валсартаном.

Нижченаведені реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу: абдомінальний біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, запаморочення, диспепсія, задишка, сухість у роті, носові кровотечі, імпотенція, гастроентерит, головний біль, підвищене потовиділення, гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, судоми м'язів, розтягнення м'язів, нудота, закладеність носа, застійні явища у навколоносових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією.

У постмаркетинговий період були повідомлення про синкопе і про дуже рідкісні випадки ангіоневротичного набряку, висипу, втрата свідомості та інших реакцій гіперчутливості, таких як сироваткова недостатність та васкуліт, а також про випадки дисфункції нирок.

Повідомлялося про бульозний дерматит, частота виникнення якого невідома.

Додаткова інформація щодо окремих компонентів

Небажані реакції, що виникали при застосуванні валсартану та гідрохлоротіазиду окремо, можуть бути потенційними небажаними ефектами також і при застосуванні Ко-Діовану[®], навіть

якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду.

Небажані реакції при застосуванні валсартану

З боку системи крові та лімфатичної системи

Невідомо: зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Невідомо: інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу.

Порушення обміну речовин, метаболізму

Невідомо: підвищення рівня калію у плазмі, гіпонатріємія.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Нечасто: вестибулярне запаморочення (вертиго).

Судинні розлади

Невідомо: васкуліт.

Шлунково-кишкові розлади

Нечасто: біль у животі, гастроентерит.

Розлади гепатобіліарної системи

Невідомо: підвищення показників функції печінки.

З боку шкіри і підшкірної клітковини

Невідомо: набряк, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, бульозний дерматит.

З боку сечовидільної системи

Невідомо: ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Часто: артралгія.

Неврологічні розлади

Нечасто: астенія, безсоння, запаморочення.

Рідко: невралгія.

Порушення з боку репродуктивної системи

Нечасто: зниження лібідо.

Серцеві розлади

Дуже рідко: серцева аритмія

Є повідомлення про один випадок ангіоневротичного набряку.

Реакції, що спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним препаратом: артралгія, астенія, біль у спині, діарея, запаморочення, головний біль, безсоння, зниження лібідо, нудота, набряк, фарингіт, риніт, синусит, запалення верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції.

Небажані реакції при застосуванні гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у Ко-Діовані®. Нижчезазначені небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, як монотерапію:

З боку обміну речовин, метаболізму

Дуже часто: при застосуванні високих доз – збільшення рівнів ліпідів крові, гіпокаліємія.

Часто: гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія.
Рідко: гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення метаболізму у хворих на цукровий діабет.
Дуже рідко: гіпохлоремічний алкалоз.
З боку системи крові та лімфатичної системи
Рідко: тромбоцитопенія, іноді з пурпурою.
Дуже рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку.
Невідомо: апластична анемія.
З боку імунної системи
Дуже рідко: реакції гіперчутливості.
Психічні розлади
Рідко: депресія, порушення сну.
Неврологічні розлади
Рідко: головний біль, запаморочення, парестезія.
З боку органів зору
Рідко: нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування.
Невідомо: гостра міопія та гостра закритокутова глаукома.
Кардіальні порушення
Рідко: аритмія.
Судинні розлади
Часто: постуральна гіпотензія, яка може посилюватись при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння
Дуже рідко: дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів.
Шлунково-кишкові розлади
Часто: втрата апетиту, легка нудота і блювання.
Рідко: запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея.
Дуже рідко: панкреатит.
З боку гепатобіліарної системи
Рідко: внутрішньопечінковий холестаза або жовтяниця.
З боку шкіри і підшкірної клітковини
Часто: кропив'янка та інші види висипу.
Рідко: фотосенсибілізація.
Дуже рідко: некротичний васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри.
Невідомо: мультиформна еритема.
З боку репродуктивної системи
Часто: імпотенція.
З боку сечовидільної системи
Невідомо: гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.
Загальні розлади
Невідомо: підвищення температури, втома.
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини
Невідомо: м'язові спазми.
Доброякісні новоутворення, злоякісні та неуточнені (в т.ч. кісти і поліпи)
Невідомо: немеланомний рак шкіри (базальноклітинний рак і плоскоклітинний рак).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма С.п.А. / Novartis Farma S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Провінчіале Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунціата (провінції Неаполь), Італія /

Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy.