МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Диован®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг+12.5 мг, 160 мг+12.5 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Новартис Фарма С.п.А., Италия

Изменение № 1

Дата внесения изменения с «_____» 13052120_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные лекарственные реакции (НЛР) по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные лекарственные реакции (НЛР) по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при

П N011266-130521

Старая редакция

применении препарата Ко-Диован®, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата. Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития). В пределах каждого системно-органного класса НР перечислены в порядке уменьшения важности.

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Ко-Диован®**	**Валсартан**	**Гидрохлоротиазид**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел *«Особые указания»*).	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой;	-	частота неизвестна	редко
	лейкопения	-	-	очень редко

Новая редакция

применении препарата Ко-Диован®, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата. Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития). В пределах каждого системно-органного класса НР перечислены в порядке уменьшения важности.

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Ко-Диован®**	**Валсартан**	**Гидрохлоротиазид**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел *«Особые указания»*).	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой;	-	частота неизвестна	редко
	лейкопения	-	-	очень редко

П N011266-130521

Старая редакция					Новая редакция				
	агранулоцитоз	-	-	очень редко		агранулоцитоз	-	-	очень редко
	угнетение костномозгового кроветворения	-	-	очень редко		угнетение костномозгового кроветворения	-	-	очень редко
	гемолитическая анемия	-	-	очень редко		гемолитическая анемия	-	-	очень редко
	апластическая анемия	-	-	частота неизвестна		апластическая анемия	-	-	частота неизвестна
	снижение гемоглобина и гематокрита	-	частота неизвестна	-		снижение гемоглобина и гематокрита	-	частота неизвестна	-
	нейтропения	частота неизвестна	-	-		нейтропения	частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы	некротизирующий васкулит	-	-	очень редко	*Нарушения со стороны иммунной системы*	некротизирующий васкулит	-	-	очень редко
	гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь	-	частота неизвестна	-		гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь	-	частота неизвестна	-
	реакции гиперчувствительности - респираторный дистресс, включая некардиогенный отек легких и пневмонит	-	-	очень редко		реакции гиперчувствительности - респираторный дистресс, включая некардиогенный отек легких и пневмонит	-	-	очень редко

П N011266-130521

Старая редакция					Новая редакция				
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	повышение содержания калия в крови	-	частота неизвестна	-	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*	повышение содержания калия в крови	-	частота неизвестна	-
	гипокалиемия	частота неизвестна	-	-		гипокалиемия	частота неизвестна	-	-
	повышение концентрации липидов в плазме крови	-	-	очень часто (в основном на фоне высоких доз гидрохлоротиазида)		повышение концентрации липидов в плазме крови	-	-	очень часто (в основном на фоне высоких доз гидрохлоротиазида)
	гипонатриемия	частота неизвестна	-	-		гипонатриемия	частота неизвестна	-	-
	гипомагниемия	-	-	часто		гипомагниемия	-	-	часто
	гиперурикемия	-	-	часто		гиперурикемия	-	-	часто
	ухудшение аппетита	-	-	часто		ухудшение аппетита	-	-	часто
	гиперкальциемия	-	-	редко		гиперкальциемия	-	-	редко
	гипергликемия	-	-	редко		гипергликемия	-	-	редко
	глюкозурия и ухудшение метаболического состояния при сахарном диабете	-	-	редко		глюкозурия и ухудшение метаболического состояния при сахарном диабете	-	-	редко

П N011266-130521

Старая редакция					Новая редакция				
	гипохлоремический алкалоз	-	-	очень редко		гипохлоремический алкалоз	-	-	очень редко
	дегидратация	нечасто	-	-		дегидратация	нечасто	-	-
Нарушения психики	нарушения сна	-	-	редко	*Нарушения психики*	нарушения сна	-	-	редко
	депрессия	-	-	редко		депрессия	-	-	редко
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	-	-	редко	*Нарушения со стороны нервной системы*	головная боль	-	-	редко
	головокружение	очень редко	-	редко		головокружение	очень редко	-	редко
	парестезия	нечасто	-	редко		парестезия	нечасто	-	редко
	синкопе	частота неизвестна	-	-		синкопе	частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	нарушение зрения	-	-	редко (особенно в первые несколько недель лечения)	*Нарушения со стороны органа зрения*	нарушение зрения	-	-	редко (особенно в первые несколько недель лечения)
	нечеткость зрения	нечасто	-	-		нечеткость зрения	нечасто	-	-
	острый приступ закрытоугольной глаукомы	-	-	частота неизвестна		острый приступ закрытоугольной глаукомы	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	шум в ушах	нечасто	-	-		хориоидальный выпот	-	-	частота неизвестна
	вертиго	-	нечасто	-	*Нарушения со стороны органа слуха и*	шум в ушах	нечасто	-	-
						вертиго	-	нечасто	-

II N011266-130521

Старая редакция					Новая редакция				
Нарушения со стороны сердца	аритмия	-	-	редко	*лабиринтные нарушения*				
Нарушения со стороны сосудов	ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств)	-	-	часто	*Нарушения со стороны сердца*	аритмия	-	-	редко
	васкулит	-	частота неизвестна	-	*Нарушения со стороны сосудов*	ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств)	-	-	часто
	артериальная гипотензия	нечасто	-	-		васкулит	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	некардиогенный отек легких	частота неизвестна	-	-		артериальная гипотензия	нечасто	-	-
	кашель	нечасто	-	-	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*	некардиогенный отек легких	частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны пищеварительной системы	боль в животе	-	нечасто	-		кашель	нечасто	-	-
	слабо выраженная тошнота	-	-	часто	*Нарушения со стороны пищеварительной*	боль в животе	-	нечасто	-
	рвота	-	-	часто		слабо выраженная тошнота	-	-	часто
	запор	-	-	редко					

П N011266-130521

Старая редакция					Новая редакция				
	диарея	очень редко	-	редко	*системы*	рвота	-	-	часто
	панкреатит	-	-	очень редко		запор	-	-	редко
	дискомфорт в животе	-	-	редко		диарея	очень редко	-	редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности «печеночных» ферментов	-	частота неизвестна	-		панкреатит	-	-	очень редко
	внутрипеченочный холестаз или желтуха	-	-	редко		дискомфорт в животе	-	-	редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	кожный зуд	-	частота неизвестна	-	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	повышение активности «печеночных» ферментов	-	частота неизвестна	-
	кожная сыпь	-	частота неизвестна	-		внутрипеченочный холестаз или желтуха	-	-	редко
	реакция фотосенсибилизации	-	-	редко	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*	кожный зуд	-	частота неизвестна	-
	ангионевротический отек	-	частота неизвестна	-		кожная сыпь	-	частота неизвестна	-
	крапивница и другие виды кожной сыпи	-	-	часто		реакция фотосенсибилизации	-	-	редко
	буллезный дерматит	-	частота неизвестна	-		ангионевротический отек	-	частота неизвестна	-
	некротизирующий	-	-	очень редко		крапивница и другие виды кожной сыпи	-	-	часто
						буллезный	-	частота	-

П N011266-130521

Старая редакция					Новая редакция				
	васкулит и токсический эпидермальный некролиз					дерматит		неизвестна	
	волчаночноподобные реакции	-	-	очень редко		некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз	-	-	очень редко
	обострение кожных проявлений системной красной волчанки	-	-	очень редко		волчаночноподобные реакции	-	-	очень редко
	мультиформная эритема	-	-	частота неизвестна		обострение кожных проявлений системной красной волчанки	-	-	очень редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	миалгия	нечасто	-	-		мультиформная эритема	-	-	частота неизвестна
	мышечный спазм	-	-	частота неизвестна	*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*	миалгия	нечасто	-	-
	артралгия	очень редко	-	-		мышечный спазм	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	почечная недостаточность	-	частота неизвестна	частота неизвестна (острая почечная недостаточность)		артралгия	очень редко	-	-
	нарушение функции почек	частота неизвестна	-	частота неизвестна	*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*	почечная недостаточность	-	частота неизвестна	частота неизвестна (острая почечная недостаточность)

П N011266-130521

Старая редакция					Новая редакция				
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	эректильная дисфункция	-	-	часто		нарушение функции почек	частота неизвестна	-	частота неизвестна
Общие расстройства и нарушения в месте введения	повышенная утомляемость	нечасто	-	-	*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*	эректильная дисфункция	-	-	часто
	астения	-	-	частота неизвестна	*Общие расстройства и нарушения в месте введения*	повышенная утомляемость	нечасто	-	-
	гипертермия	-	-	частота неизвестна		астения	-	-	частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	повышение концентрации мочевой кислоты в крови	частота неизвестна	-	-		гипертермия	-	-	частота неизвестна
	повышение концентрации билирубина в крови	частота неизвестна	-	-	*Лабораторные и инструментальные данные*	повышение концентрации мочевой кислоты в крови	частота неизвестна	-	-
	повышение концентрации креатинина в крови	частота неизвестна	-	-		повышение концентрации билирубина в крови	частота неизвестна	-	-
	повышение	частота	-	-		повышение концентрации	частота неизвестна	-	-

П N011266-130521

Старая редакция				
	концентрации мочевины в крови	неизвестна		

Следующие явления наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией во время клинических исследований вне зависимости от связи с препаратом: боль в животе, боль в верхней части живота, тревога, артрит, астения, боль в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовое кровотечение, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, мышечный спазм, мышечный гипертонус, заложенность носа, назофарингит, тошнота, боль в шее, отек, периферический отек, средний отит, боль в конечности, ощущение сердцебиения, боль в гортани и глотке, поллакиурия, пирексия, синусит, заложенность придаточных пазух, сомноленция, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения.

НР, зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении препарата Ко-Диован®, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата и при применении в пострегистрационном периоде.

Новая редакция				
	креатинина в крови			
	повышение концентрации мочевины в крови	частота неизвестна	-	-

Следующие явления наблюдались у пациентов с артериальной гипертензией во время клинических исследований вне зависимости от связи с препаратом: боль в животе, боль в верхней части живота, тревога, артрит, астения, боль в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, постуральное головокружение, диспепсия, одышка, сухость слизистой оболочки полости рта, носовое кровотечение, эректильная дисфункция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, мышечный спазм, мышечный гипертонус, заложенность носа, назофарингит, тошнота, боль в шее, отек, периферический отек, средний отит, боль в конечности, ощущение сердцебиения, боль в гортани и глотке, поллакиурия, пирексия, синусит, заложенность придаточных пазух, сомноленция, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушение зрения.

НР, зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении препарата

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
Следующие явления наблюдались во время клинических исследований валсартана у пациентов с артериальной гипертензией независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, периферический отек, фарингит, ринит, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, вирусные инфекции. *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***	Ко-Диован®, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата и при применении в пострегистрационном периоде. Следующие явления наблюдались во время клинических исследований валсартана у пациентов с артериальной гипертензией независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, периферический отек, фарингит, ринит, синусит, инфекция верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.
Особые указания Комбинированная терапия препаратом возможна при недостаточном контроле АД на фоне применения отдельных монокомпонентов. При необходимости многокомпонентной медикаментозной терапии в качестве начальной терапии для достижения целевых значений АД применение препарата возможно после тщательной оценки отношения польза/риск. *Изменение содержания электролитов в сыворотке крови* *Валсартан* Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать	**Особые указания** Комбинированная терапия препаратом возможна при недостаточном контроле АД на фоне применения отдельных монокомпонентов. При необходимости многокомпонентной медикаментозной терапии в качестве начальной терапии для достижения целевых значений АД применение препарата возможно после тщательной оценки отношения польза/риск. *Изменение содержания электролитов в сыворотке крови* *Валсартан* Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
содержание калия (например, гепарин) не рекомендуется. По мере необходимости следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.	содержание калия (например, гепарин) не рекомендуется. По мере необходимости следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.
Гидрохлоротиазид	*Гидрохлоротиазид*
Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугублять уже существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на электрокардиограмме, ЭКГ) применение препарата следует прекратить. До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. Экскреция кальция уменьшается на фоне приема тиазидных диуретиков, что, как следствие, может привести к гиперкальциемии.	Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугублять уже существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на электрокардиограмме, ЭКГ) применение препарата следует прекратить. До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. Экскреция кальция уменьшается на фоне приема тиазидных диуретиков, что, как следствие, может привести к гиперкальциемии.
При применении препарата Ко-Диован® следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию.	При применении препарата Ко-Диован® следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию.

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
Гипонатриемия в этих случаях редко сопровождается неврологической симптоматикой (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Необходим регулярный контроль содержания натрия в сыворотке крови.	Гипонатриемия в этих случаях редко сопровождается неврологической симптоматикой (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Необходим регулярный контроль содержания натрия в сыворотке крови.
С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).	С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).
Дефицит в организме натрия и/или ОЦК	*Дефицит в организме натрия и/или ОЦК*
У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или со снижением ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Ко-Диован® может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания натрия и/или нарушения ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Ко-Диован® может быть продолжено.	У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или со снижением ОЦК (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), в редких случаях в начале лечения препаратом Ко-Диован® может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Перед началом лечения следует провести коррекцию содержания натрия и/или нарушения ОЦК, в противном случае лечение необходимо начинать под строгим врачебным контролем. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить и, при необходимости, провести внутривенную инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Ко-Диован® может быть продолжено.
Стеноз почечной артерии	*Стеноз почечной артерии*
У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной	У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Ко-Диован® может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, в связи с чем следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов. Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой. *Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия* У пациентов с аортальным или митральным стенозом, а также с гипертрофической обструктивной кардиомопатией следует применять препарат с особой осторожностью. *Нарушение функции почек* Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с должной осторожностью у пациентов данной категории возможно. Для пациентов с нарушениями	артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Ко-Диован® может сопровождаться повышением концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, в связи с чем следует с осторожностью применять препарат у данных пациентов. Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой. *Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия* У пациентов с аортальным или митральным стенозом, а также с гипертрофической обструктивной кардиомопатией следует применять препарат с особой осторожностью. *Нарушение функции почек* Препарат не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе препарата гидрохлоротиазида. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с должной осторожностью у пациентов данной категории возможно. Для пациентов с нарушениями

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
функции почек легкой и средней степени (СКФ ≥30 - ≤90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано. Пациентам с нарушениями функции почек следует контролировать уровни калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. *Нарушение функции печени* У пациентов с нарушением функции печени слабой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печеночную кому. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. *Ангионевротический отек* Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения	функции почек легкой и средней степени (СКФ ≥30 - ≤90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) противопоказано. Пациентам с нарушениями функции почек следует контролировать уровни калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. *Нарушение функции печени* У пациентов с нарушением функции печени слабой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печеночную кому. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. *Ангионевротический отек* Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе. При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и/или отека лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии. *Системная красная волчанка* При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении или активации системной красной волчанки. *Другие метаболические нарушения* Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Снижение клиренса мочевой кислоты может привести к гиперурикемии и развитию подагры у предрасположенных пациентов. Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут	гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе. При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и/или отека лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии. *Системная красная волчанка* При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении или активации системной красной волчанки. *Другие метаболические нарушения* Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Снижение клиренса мочевой кислоты может привести к гиперурикемии и развитию подагры у предрасположенных пациентов. Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
вызывать незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (≥ 12 мг/дл), не отвечающая на отмену препарата, может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения паращитовидных желез. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза. *Первичный гиперальдостеронизм* Не рекомендуется назначение терапии препаратом Ко-Диован® у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС. *Фоточувствительность* Сообщается о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует	вызывать незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (≥ 12 мг/дл), не отвечающая на отмену препарата, может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция. У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения паращитовидных желез. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза. *Первичный гиперальдостеронизм* Не рекомендуется назначение терапии препаратом Ко-Диован® у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС. *Фоточувствительность* Сообщается о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей. *Острый приступ закрытоугольной глаукомы* На фоне применения гидрохлоротиазида, производного сульфонамида, ассоциирующегося с реакциями идиосинкразии, отмечались случаи транзиторной миопии и развития острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы, включая резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, обычно возникают в период от нескольких часов или недель после начала терапии. При отсутствии терапии закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. Первичное лечение заключается в как можно более быстрой отмене препарата, содержащего гидрохлоротиазид. При сохранении повышенного внутриглазного давления может потребоваться дополнительное медикаментозное или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы могут быть анамнестические данные об аллергических реакциях на сульфаниламиды и пенициллин. *Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда* Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние	защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей. *Хориоидальный выпот/острая миопия/ острая закрытоугольная глаукома* Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе. *Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда*

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек.	Применение ингибиторов АПФ или АРА II в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в редких случаях приводило к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. При оценке состояния пациента с острой сердечно-сосудистой недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек.
Немеланомный рак кожи В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи) с увеличением кумулятивной дозы воздействия гидрохлоротиазида. Риск развития немеланомного рака кожи увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться его фотосенсибилизирующее действие. Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно осматривать кожные покровы на предмет появления новых образований, а также своевременно сообщать о появлении подозрительных кожных образований. С целью уменьшения риска развития рака кожи	*Немеланомный рак кожи* В двух эпидемиологических исследованиях с использованием данных Датского национального онкологического регистра отмечено увеличение риска развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи) с увеличением кумулятивной дозы воздействия гидрохлоротиазида. Риск развития немеланомного рака кожи увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться его фотосенсибилизирующее действие. Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно осматривать кожные покровы на предмет появления новых образований, а также своевременно сообщать о появлении подозрительных

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
пациенту следует рекомендовать превентивные меры, например, ограничение воздействия солнечного света и адекватную защиту от солнца. Подозрительные кожные образования следует незамедлительно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптата. Следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе (см. раздел *«Побочное действие»*). На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи. В одно из исследований были включены 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1430833 и 172462 контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (≥50000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) - для плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базальноклеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случаев рака губы,	кожных образований. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациенту следует рекомендовать превентивные меры, например, ограничение воздействия солнечного света и адекватную защиту от солнца. Подозрительные кожные образования следует незамедлительно обследовать, возможно, включая гистологическое исследование биоптата. Следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе (см. раздел *«Побочное действие»*). На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи. В одно из исследований были включены 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1430833 и 172462 контрольными субъектами в популяции. Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (≥50000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) - для плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базальноклеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный

П N011266-130521

Старая редакция	Новая редакция
сопоставленных с 63067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект с скорректированным ОР 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), который возрастает до 3,9 (95% ДИ: 3,0-4,9) для высоких доз (~25000 мг), и 7,7 (95% ДИ: 5,7-10,5) для наивысшей совокупной дозы (~100000 мг). К примеру, совокупная доза 100000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг (см. раздел *«Побочное действие»* и *«Особые указания»*). *Прочее* Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II.	рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случаев рака губы, сопоставленных с 63067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект с скорректированным ОР 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), который возрастает до 3,9 (95% ДИ: 3,0-4,9) для высоких доз (~25000 мг), и 7,7 (95% ДИ: 5,7-10,5) для наивысшей совокупной дозы (~100000 мг). К примеру, совокупная доза 100000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг (см. раздел *«Побочное действие»* и *«Особые указания»*). *Прочее* Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II.

Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма» Абрамова Ю.В.

П N011266-130521