МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Эксфорж®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

5 мг+160 мг+12,5 мг, 10 мг+160 мг+12,5 мг

Новартис Фармасьютика С.А., Испания

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008557/16-250820
СОГЛАСОВАНО

Изменение №1 250820

Дата внесения изменения: «_____»_____20_____г.

Старая редакция	**Новая редакция**
Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг+160 мг+12,5 мг содержит: *действующие вещества*: амлодипина безилат – 6,94/13,87 мг (что соответствует 5/10 мг амлодипина основания), валсартан – 160,00/160,00 мг, гидрохлоротиазид – 12,50/12,50 мг; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон; кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка пленочная:* 5 мг + 160 мг + 12,5 мг: оболочка Premix белая (гипромеллоза, титана	**Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг+160 мг+12,5 мг содержит: *действующие вещества*: амлодипина безилат – 6,94/13,87 мг (что соответствует 5/10 мг амлодипина основания), валсартан – 160,00/160,00 мг, гидрохлоротиазид – 12,50/12,50 мг; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон; кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка пленочная:* 5 мг + 160 мг + 12,5 мг: оболочка Premix белая (гипромеллоза, титана

Старая редакция	Новая редакция
диоксид (Е171), макрогол, тальк), 10 мг+160 мг+12,5 мг: оболочка Premix белая (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол, тальк), оболочка Premix желтая (гипромеллоза, краситель железа оксид желтый (Е172), макрогол, тальк), оболочка Premix красная (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (Е172), макрогол, тальк).	диоксид (Е171), макрогол 4000, тальк), 10 мг+160 мг+12,5 мг: оболочка Premix белая (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 4000, тальк), оболочка Premix желтая (гипромеллоза, железа оксид желтый (Е172), макрогол 4000, тальк), оболочка Premix красная (гипромеллоза, железа оксид красный (Е172), макрогол 4000, тальк).
Описание ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+160 мг+12,5 мг:*** продолговатые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями покрытые пленочной оболочкой белого цвета с тиснением “NVR” на одной стороне и “VCL” на другой. ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг+12,5 мг:*** продолговатые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета с тиснением “NVR” на одной стороне и “VDL” на другой.	**Описание** ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+160 мг+12,5 мг:*** продолговатые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с тиснением “NVR” на одной стороне и “VCL” на другой стороне. ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+160 мг+12,5 мг:*** продолговатые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, бледно-желтого цвета с тиснением “NVR” на одной стороне и “VDL” на другой стороне.
Фармакологические свойства ***Фармакодинамика*** Препарат Ко–Эксфорж® является комбинацией трех гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ): *амлодипин* (производное дигидропиридина) –	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Препарат Ко–Эксфорж® является комбинацией трех гипотензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ): *амлодипин* (производное дигидропиридина) –

Старая редакция	Новая редакция
блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), *валсартан* – антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) и *гидрохлоротиазид* – тиазидный диуретик. Комбинация этих компонентов приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.	блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), *валсартан* – антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) и *гидрохлоротиазид* – тиазидный диуретик. Комбинация этих компонентов приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.
Амлодипин	***Амлодипин***
Амлодипин, входящий в состав препарата Ко–Эксфорж®, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкомышечные волокна сосудов, вызывающим уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается с дигидро- и недигидропиридиновыми активными центрами рецептора. Механизм сокращения миокарда и гладкомышечных волокон сосудов зависит от поступления ионов кальция из межклеточного пространства через специфические ионные каналы. После приема в терапевтических дозах у пациентов с АГ амлодипин вызывает вазодилатацию, приводящую к снижению АД (в положении стоя и лежа). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и активности катехоламинов при длительном применении.	Амлодипин, входящий в состав препарата Ко–Эксфорж®, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкомышечные волокна сосудов, вызывающим уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления и снижение АД. Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается с дигидро- и недигидропиридиновыми активными центрами рецептора. Механизм сокращения миокарда и гладкомышечных волокон сосудов зависит от поступления ионов кальция из межклеточного пространства через специфические ионные каналы. После приема в терапевтических дозах у пациентов с АГ амлодипин вызывает вазодилатацию, приводящую к снижению АД (в положении стоя и лежа). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и активности катехоламинов при длительном применении.

Старая редакция	Новая редакция
Концентрация в плазме крови коррелирует с эффектом как у молодых, так и у пожилых пациентов. При АГ у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии. Так же, как и при применении других БМКК, на фоне приема амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) наблюдалось изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: небольшое увеличение сердечного индекса без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ, на конечное диастолическое давление и объем. Гемодинамические исследования у интактных животных и здоровых добровольцев показали, что снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с β–адреноблокаторами у человека. Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла и не влияет на атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. При применении амлодипина в комбинации	Концентрация в плазме крови коррелирует с эффектом как у молодых, так и у пожилых пациентов. При АГ у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии. Так же, как и при применении других БМКК, на фоне приема амлодипина у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) наблюдалось изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: небольшое увеличение сердечного индекса без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ, на конечное диастолическое давление и объем. Гемодинамические исследования у интактных животных и здоровых добровольцев показали, что снижение АД под влиянием амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с β–адреноблокаторами у человека. Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла и не влияет на атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. При применении амлодипина в комбинации

Старая редакция	Новая редакция
с β–адреноблокаторами у пациентов с АГ или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями параметров электрокардиограммы (ЭКГ). Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов со стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий. ***Валсартан*** Валсартан – активный и специфичный АРА II, для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые отвечают за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады AT_1–рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2–рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1–рецепторов. Валсартан не имеет сколько–нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1–рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2. Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. Так как при применении АРА II не происходит ингибирования АПФ и накопление брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля	с β–адреноблокаторами у пациентов с АГ или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями параметров электрокардиограммы (ЭКГ). Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов со стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий. ***Валсартан*** Валсартан – активный и специфичный АРА II, для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые отвечают за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады AT_1–рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2–рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1–рецепторов. Валсартан не имеет сколько–нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1–рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2. Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. Так как при применении АРА II не происходит ингибирования АПФ и накопление брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля

Старая редакция	Новая редакция
маловероятно. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже (p<0,05) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6% пациентов, получавших валсартан, и у 7,9% – получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании частота развития сухого кашля при применении валсартана или тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5% и 19,0% соответственно по сравнению с 68,5% пациентов, которые получали ингибитор АПФ. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно–сосудистой системы. Снижение АД на фоне терапии валсартаном у пациентов с АГ не сопровождается изменением ЧСС. У большинства пациентов антигипертензивный эффект после однократного приема валсартана внутрь развивается через 2 часа, максимальный эффект при этом достигается в пределах 4-6 часов Длительность антигипертензивного эффекта составляет 24 часа. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2–4 недель и сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением	маловероятно. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже (p<0,05) у пациентов, получавших валсартан (у 2,6% пациентов, получавших валсартан, и у 7,9% – получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании частота развития сухого кашля при применении валсартана или тиазидного диуретика у пациентов с сухим кашлем на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ составила 19,5% и 19,0% соответственно по сравнению с 68,5% пациентов, которые получали ингибитор АПФ. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно–сосудистой системы. Снижение АД на фоне терапии валсартаном у пациентов с АГ не сопровождается изменением ЧСС. У большинства пациентов антигипертензивный эффект после однократного приема валсартана внутрь развивается через 2 часа, максимальный эффект при этом достигается в пределах 4-6 часов. Длительность антигипертензивного эффекта составляет 24 часа. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2–4 недель и сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением

Старая редакция	Новая редакция
АД или другими нежелательными клиническими последствиями. Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–IV функционального класса по классификации NYHA) приводит к значительному снижению числа госпитализаций по поводу сердечно–сосудистых заболеваний (что особенно выражено у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или β–адреноблокаторы). У пациентов с клинически стабильной левожелудочковой недостаточностью или нарушением функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда терапия валсартаном приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности. ***Гидрохлоротиазид*** Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). Подавление ко-транспортной системы Na^+ и Cl^-, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^- в данной системе. В результате этого выведение ионов Na и Cl увеличивается примерно в равной степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы крови, вследствие чего повышается	АД или другими нежелательными клиническими последствиями. Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–IV функционального класса по классификации NYHA) приводит к значительному снижению числа госпитализаций по поводу сердечно–сосудистых заболеваний (что особенно выражено у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или β–адреноблокаторы). У пациентов с клинически стабильной левожелудочковой недостаточностью или нарушением функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда терапия валсартаном приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности. ***Гидрохлоротиазид*** Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). Подавление ко-транспортной системы Na^+ и Cl^-, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^- в данной системе. В результате этого выведение ионов Na и Cl увеличивается примерно в равной степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы крови, вследствие чего повышается

Старая редакция	Новая редакция
активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.	активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида характеризуются линейностью.	Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида характеризуются линейностью.
Амлодипин	***Амлодипин***
Всасывание	*Всасывание*
После приема внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация (C_{max}) амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 часов. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64–80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.	После приема внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация (C_{max}) амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 часов. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64–80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.
Распределение	*Распределение*
Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Амлодипин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.	Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Амлодипин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.
Метаболизм	*Метаболизм*
Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.	Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.
Выведение	*Выведение*

Старая редакция	Новая редакция
Выведение из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения (T½) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после продолжительного применения в течение 7–8 дней. 10% выводится в неизмененном виде, 60% – в виде метаболитов.	Выведение из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения (T½) приблизительно от 30 до 50 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после продолжительного применения в течение 7–8 дней. 10% выводится в неизмененном виде, 60% – в виде метаболитов.
Валсартан	***Валсартан***
Всасывание	*Всасывание*
После приема внутрь C_{max} валсартана в плазме крови достигается через 2–4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. При приеме с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под кривой «концентрация–время» (AUC)) на 40% и C_{max} в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 часов после приема валсартана внутрь концентрация валсартана в плазме крови у людей, принимавших его с пищей, и в группе, получавшей валсартан натощак, сходна. Снижение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта, в связи с чем валсартан можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.	После приема внутрь C_{max} валсартана в плазме крови достигается через 2–4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. При приеме с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под кривой «концентрация–время» (AUC)) на 40% и C_{max} в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 часов после приема валсартана внутрь концентрация валсартана в плазме крови у людей, принимавших его с пищей, и в группе, получавшей валсартан натощак, сходна. Снижение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта, в связи с чем валсартан можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.
Распределение	*Распределение*
Объем распределения (Vd) валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на	Объем распределения (Vd) валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составлял около 17 л, что указывает на

Старая редакция	Новая редакция
отсутствие экстенсивного распределения в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94–97%), преимущественно с альбуминами. *Метаболизм* Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен. *Выведение* Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{½\alpha}$ <1 ч и $T_{½\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{½}$ составляет 6 часов. ***Гидрохлоротиазид*** *Всасывание* Абсорбция гидрохлоротиазида после приема внутрь быстрая (время достижения C_{max} около 2 ч). В среднем повышение AUC носит ли-	отсутствие экстенсивного распределения в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94–97%), преимущественно с альбуминами. *Метаболизм* Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен. *Выведение* Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{½\alpha}$ <1 ч и $T_{½\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{½}$ составляет 6 часов. ***Гидрохлоротиазид*** *Всасывание* Абсорбция гидрохлоротиазида после приема внутрь быстрая (время достижения C_{max} около 2 ч). В среднем повышение AUC носит ли-

Старая редакция	Новая редакция
нейный характер и пропорционально дозе в терапевтическом диапазоне. При одновременном приеме пищи сообщалось как о повышении, так и о снижении системной биодоступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом препарата натощак. Величина этого влияния небольшая и клинически малозначима. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида после приема внутрь составляет 70%.	нейный характер и пропорционально дозе в терапевтическом диапазоне. При одновременном приеме пищи сообщалось как о повышении, так и о снижении системной биодоступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом препарата натощак. Величина этого влияния небольшая и клинически малозначима. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида после приема внутрь составляет 70%.
Распределение	*Распределение*
Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция с $T_{1/2}$ 6–15 ч. При многократном применении кинетика гидрохлоротиазида не изменяется и при применении 1 раз в день кумуляция минимальна. Кажущийся объем распределения – 4–8 л/кг. 40–70% циркулирующего в плазме крови гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрациях примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови.	Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция с $T_{1/2}$ 6–15 ч. При многократном применении кинетика гидрохлоротиазида не изменяется и при применении 1 раз в день кумуляция минимальна. Кажущийся объем распределения – 4–8 л/кг. 40–70% циркулирующего в плазме крови гидрохлоротиазида связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрациях примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови.
Метаболизм	*Метаболизм*
Гидрохлоротиазид выводится преимущественно в неизмененном виде.	Гидрохлоротиазид выводится преимущественно в неизмененном виде.
Выведение	*Выведение*
Период полувыведения конечной фазы составляет 6-15 часов. При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не	Период полувыведения конечной фазы составляет 6-15 часов. При повторном применении препарата кинетика гидрохлоротиазида не

Старая редакция	Новая редакция
меняется, при применении однократно в сутки кумуляция минимальна. Более 95% всосавшейся дозы гидрохлоротиазида выводится в неизмененном виде почками.	меняется, при применении однократно в сутки кумуляция минимальна. Более 95% всосавшейся дозы гидрохлоротиазида выводится в неизмененном виде почками.
Амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид	***Амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид***
После приема внутрь препарата Ко–Эксфорж® у здоровых добровольцев C_{max} амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида достигаются через 6–8, 3 и 2 часа соответственно. Скорость и степень абсорбции 3 действующих веществ из препарата эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.	После приема внутрь препарата Ко–Эксфорж® у здоровых добровольцев C_{max} амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида достигаются через 6–8, 3 и 2 часа соответственно. Скорость и степень абсорбции 3 действующих веществ из препарата эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.
Фармакокинетика в особых клинических случаях	***Фармакокинетика в особых клинических случаях***
Пациенты моложе 18 лет	*Пациенты моложе 18 лет*
Фармакокинетические особенности применения препарата Ко–Эксфорж® у детей до 18 лет не установлены.	Фармакокинетические особенности применения препарата Ко–Эксфорж® у детей до 18 лет не установлены.
Пациенты старше 65 лет	*Пациенты старше 65 лет*
Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых и пожилых пациентов одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и $T_{½}$.	Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых и пожилых пациентов одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и $T_{½}$.
У пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана была несколько более выраженной, чем у пациентов молодого возраста что, однако, не является клинически значимым.	У пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана была несколько более выраженной, чем у пациентов молодого возраста что, однако, не является клинически значимым.

Старая редакция	Новая редакция
Имеются ограниченные данные о снижении системного клиренса гидрохлоротиазида у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с АГ) по сравнению с молодыми пациентами. *Пациенты с нарушениями функции почек* У пациентов с нарушением функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не меняются. Не выявлено корреляции между функцией почек (определяемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и системной экспозицией валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек. Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени. При нарушении функции почек средняя максимальная концентрация в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость выведения снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести период полувыведения увеличивается практически вдвое. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек значительно снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин). Препарат Ко-Эксфорж® противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), анурией.	Имеются ограниченные данные о снижении системного клиренса гидрохлоротиазида у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с АГ) по сравнению с молодыми пациентами. *Пациенты с нарушениями функции почек* У пациентов с нарушением функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не меняются. Не выявлено корреляции между функцией почек (определяемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и системной экспозицией валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек. Не требуется коррекции начальной дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени. При нарушении функции почек средняя максимальная концентрация в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость выведения снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести период полувыведения увеличивается практически вдвое. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек значительно снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин). Препарат Ко-Эксфорж® противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), анурией.

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты с нарушением функции печени У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60%. В среднем у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд–Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд–Пью) степени биодоступности (по AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида, коррекции его дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется. Препарат Ко-Эксфорж® противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), биллиарным циррозом и холестазом; препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени.	*Пациенты с нарушением функции печени* У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60%. В среднем у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд–Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд–Пью) степени биодоступности (по AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида, коррекции его дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется. Препарат Ко-Эксфорж® противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью), биллиарным циррозом и холестазом; препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени.
Противопоказания • Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида и дигидропиридина, а также другим вспомогательным компонентам препарата.	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида и дигидропиридина, а также другим вспомогательным компонентам препарата.

Старая редакция	Новая редакция
• Наследственный ангионевротический отек либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии АРА II.	• Наследственный ангионевротический отек либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии АРА II.
• Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.	• Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.
• Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью), биллиарный цирроз и холестаз.	• Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью), биллиарный цирроз и холестаз.
• Нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), анурия, гемодиализ.	• Нарушение функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), анурия, гемодиализ.
• Рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями.	• Рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями.
• Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).	• Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
• Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), коллапс, кардиогенный шок.	• Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), коллапс, кардиогенный шок.
• Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз).Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.	• Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
• Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади	• Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади

Старая редакция	Новая редакция
поверхности тела).	поверхности тела).
С осторожностью • Односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки. • Состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) и нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатия, сопровождающаяся потерей солей, преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек. • Гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкальциемия. • Митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. • Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA, острый коронарный синдром, состояние после недавно перенесенного инфаркта миокарда. • Нарушение функции печени легкой и средней степени по классификации Чайлд-Пью, обструктивные заболевания желчевыводящих путей. • Сахарный диабет. • Системная красная волчанка. • Гиперурикемия.	**С осторожностью** • Односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки. • Состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) и нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатия, сопровождающаяся потерей солей, преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек. • Гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкальциемия. • Митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. • Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA, острый коронарный синдром, состояние после недавно перенесенного инфаркта миокарда. • Нарушение функции печени легкой и средней степени по классификации Чайлд-Пью, обструктивные заболевания желчевыводящих путей. • Сахарный диабет. • Системная красная волчанка. • Гиперурикемия.

Старая редакция	Новая редакция
• Увеличение концентрации холестерина и триглицеридов. • Аллергические реакции на пенициллин и сульфониламиды в анамнезе. • Состояние после трансплантации почки. • Пожилой возраст. • Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, и другими препаратами, заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия. • Одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. • Первичный гиперальдостеронизм. • Одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». • Подагра. • Немеланомный рак кожи в анамнезе. • Одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, и препаратов лития.	• Увеличение концентрации холестерина и триглицеридов. • Аллергические реакции на пенициллин и сульфониламиды в анамнезе. • Состояние после трансплантации почки. • Пожилой возраст. • Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками и другими препаратами, заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия. • Одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. • Первичный гиперальдостеронизм. • Одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». • Подагра. • Немеланомный рак кожи в анамнезе. • Одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, и препаратов лития.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Старая редакция	Новая редакция
Применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Беременность* *Резюме рисков* Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода. Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. При непреднамеренном приеме валсартана беременными описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. Данных о применении амлодипина у беременных недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод. В доклинических исследованиях при применении амлодипина у животных в дозах, в 8 раз пре-	Применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Беременность* *Резюме рисков* Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода. Известно, что применение ингибиторов АПФ (класс специфичных лекарственных средств, действующих на РААС) во II и III триместре беременности приводит к поражению и гибели плода. По данным ретроспективного анализа применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности ассоциируется с потенциальным риском возникновения пороков развития плода. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. При непреднамеренном приеме валсартана беременными описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. Данных о применении амлодипина у беременных недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод. В доклинических исследованиях при применении амлодипина у животных в дозах, в 8 раз пре-

Старая редакция	Новая редакция
вышающих максимальную рекомендованную дозу 10 мг, продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.	вышающих максимальную рекомендованную дозу 10 мг, продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.
Внутриутробное воздействие тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, на плод ассоциируется с развитием желтухи или тромбоцитопении у плода или новорожденного, а также может ассоциироваться с другими нежелательными реакциями, отмеченными у взрослых. В случае если беременность диагностирована в период лечения препаратом Ко–Эксфорж®, препарат следует отменить как можно раньше.	Внутриутробное воздействие тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, на плод ассоциируется с развитием желтухи или тромбоцитопении у плода или новорожденного, а также может ассоциироваться с другими нежелательными реакциями, отмеченными у взрослых. В случае если беременность диагностирована в период лечения препаратом Ко–Эксфорж®, препарат следует отменить как можно раньше.
Клинические аспекты	*Клинические аспекты*
Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием	*Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием*
Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развитие послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.	Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, а также осложнений в родах (например, необходимость кесарева сечения, развитие послеродового кровотечения). При артериальной гипертензии увеличивается риск задержки внутриутробного развития плода и внутриутробной гибели плода.
Риск со стороны плода/новорожденного	*Риск со стороны плода/новорожденного*
Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции	Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции

Старая редакция	Новая редакция
почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибели плода. При непреднамеренном приеме препаратов АРА при беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода. Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии. *Данные доклинических исследований* *Амлодипин* Не отмечено явлений тератогенности или эмбриофетальной токсичности при применении амлодипина малеата внутрь при беременности у крыс и кроликов в дозах 10 мг амлодипина малеата/кг в сутки во время основных периодов органогенеза. Размер потомства, однако, значительно уменьшался (приблизительно на 50%), а частота внутриутробной гибели потомства увеличивалась (приблизительно в 5 раз). При применении в указанных дозах амлодипин также увеличивал продолжительность гестации и родов у крыс. *Валсартан и амлодипин*	почек плода, что в результате приводит к анурии и почечной недостаточности, гипоплазии легких плода, деформации скелета плода, включая гипоплазию костей черепа, артериальной гипотензии и гибели плода. При непреднамеренном приеме препаратов АРА при беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода. Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии. *Данные доклинических исследований* *Амлодипин* Не отмечено явлений тератогенности или эмбриофетальной токсичности при применении амлодипина малеата внутрь при беременности у крыс и кроликов в дозах 10 мг амлодипина малеата/кг в сутки во время основных периодов органогенеза. Размер потомства, однако, значительно уменьшался (приблизительно на 50%), а частота внутриутробной гибели потомства увеличивалась (приблизительно в 5 раз). При применении в указанных дозах амлодипин также увеличивал продолжительность гестации и родов у крыс. *Валсартан и амлодипин*

Старая редакция	Новая редакция
В изучении эмбриофетального развития у крыс с применением амлодипина и валсартана внутрь в суточных дозах 5+80 мг/кг, 10+160 мг/кг и 20+320 мг/кг при высоких дозах отмечены эффекты как со стороны матери, так и плода (задержка развития и отклонения в развитии были отмечены на фоне значимой материнской токсичности). Доза, не сопровождающаяся побочными влиянием на эмбриофетальное развитие, составляет 10+160 мг амлодипина и валсартана в сутки соответственно. Данные дозы в 4,3 и 2,7 раз превышают системную экспозицию у человека при применении в максимальной рекомендованной суточной дозе (10+320 мг для пациента с массой тела 60 кг).*Валсартан* Не отмечено побочного действия на репродуктивную способность самцов и самок при применении валсартана внутрь у крыс в суточных дозах до 200 мг/кг, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 6 раз превышает максимальную рекомендованную су-	В изучении эмбриофетального развития у крыс с применением амлодипина и валсартана внутрь в суточных дозах 5+80 мг/кг, 10+160 мг/кг и 20+320 мг/кг при высоких дозах отмечены эффекты как со стороны матери, так и плода (задержка развития и отклонения в развитии были отмечены на фоне значимой материнской токсичности). Доза, не сопровождающаяся побочным влиянием на эмбриофетальное развитие, составляет 10+160 мг амлодипина и валсартана в сутки соответственно. Данные дозы в 4,3 и 2,7 раз превышают системную экспозицию у человека при применении в максимальной рекомендованной суточной дозе (10+320 мг для пациента с массой тела 60 кг). *Валсартан* Не отмечено побочного действия на репродуктивную способность самцов и самок при применении валсартана внутрь у крыс в суточных дозах до 200 мг/кг, что приблизительно в 18 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 6 раз превышает максимальную рекомендованную су-

Старая редакция	Новая редакция
точную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг), и кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей в суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).	точную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг), и кроликов при применении валсартана в суточной дозе 10 мг/кг, что приблизительно в 0,6 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг). Не отмечено явлений материнской токсичности или фетотоксичности при применении у мышей в суточных дозах до 600 мг/кг, что приблизительно в 9 раз превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета мг/кг массы тела (расчет предполагает суточную дозу 320 мг внутрь для пациента с массой тела 60 кг).
Гидрохлоротиазид Не отмечено тератогенности и влияния гидрохлоротиазида на фертильность и оплодотворение. В исследовании у 3 видов животных, которые получали гидрохлоротиазид внутрь в дозах, как минимум в 10 раз превышавших максимальную рекомендованную дозу для человека (~1 мг/кг), не обнаружено тератогенного потенциала. У крыс не отмечено дозозависимой фетотоксичности при применении внутрь в дозах 0, 100, 300 и 1000 мг/кг. Отставание набора массы тела у молочных крысят было обусловлено высокими дозами и диуретическим эффектом гидрохлоротиазида и соответствующим влиянием	*Гидрохлоротиазид* Не отмечено тератогенности и влияния гидрохлоротиазида на фертильность и оплодотворение. В исследовании у 3 видов животных, которые получали гидрохлоротиазид внутрь в дозах, как минимум в 10 раз превышавших максимальную рекомендованную дозу для человека (~1 мг/кг), не обнаружено тератогенного потенциала. У крыс не отмечено дозозависимой фетотоксичности при применении внутрь в дозах 0, 100, 300 и 1000 мг/кг. Отставание набора массы тела у молочных крысят было обусловлено высокими дозами и диуретическим эффектом гидрохлоротиазида и соответствующим влиянием

Старая редакция	Новая редакция
на продукцию молока. *Грудное вскармливание* Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. Отмечено выделение амлодипина с грудным молоком. Подсчитано, что младенец получает в пределах 3-7%, максимально 15% от материнской дозы. Влияние амлодипина на младенцев не изучено. В доклинических исследованиях отмечено выделение валсартана с молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид также выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано. *Фертильность* Данных о влиянии амлодипина, валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у человека нет. В доклинических исследованиях не отмечено влияния амлодипина или валсартана на фертильность у крыс. *Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом* Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Ко-Эксфорж® не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с со-	на продукцию молока. *Грудное вскармливание* Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. Отмечено выделение амлодипина с грудным молоком. Подсчитано, что младенец получает в пределах 3-7%, максимально 15% от материнской дозы. Влияние амлодипина на младенцев не изучено. В доклинических исследованиях отмечено выделение валсартана с молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид также выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано. *Фертильность* Данных о влиянии амлодипина, валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у человека нет. В доклинических исследованиях не отмечено влияния амлодипина или валсартана на фертильность у крыс. *Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом* Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Ко-Эксфорж® не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с со-

Старая редакция	Новая редакция
храненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.	храненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.
Способ применения и дозы Препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи. Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка, содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в фиксированной комбинации в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг или 10 мг+160 мг+12,5 мг. Пациент, получающий терапию амлодипином, валсартаном и гидрохлоротиазид в отдельных таблетках, может быть переведен на терапию препаратом Ко–Эксфорж®, содержащим те же дозы действующих компонентов; при недостаточном контроле АД на фоне двойной комбинированной терапии (валсартан+гидрохлоротиазид, амлодипин+валсартан и амлодипин+гидрохлоротиазид), пациент может быть переведен на тройное комбинированное лечение препаратом Ко–Эксфорж® в соответствующих дозировках. Перед переходом на терапию препаратом Ко-Эксфорж® пациентам следует провести терапию комбинацией монокомпонентных лекарственных препаратов. Доза препарата Ко-Эксфорж® подбирается на основании ранее подтвержденного подбора дозы монокомпонентных лекарственных препаратов. При развитии дозозависимых побочных эффектов при применении	**Способ применения и дозы** Препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи. Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка, содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в фиксированной комбинации в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг или 10 мг+160 мг+12,5 мг. Пациент, получающий терапию амлодипином, валсартаном и гидрохлоротиазидом в отдельных таблетках, может быть переведен на терапию препаратом Ко–Эксфорж®, содержащим те же дозы действующих компонентов; при недостаточном контроле АД на фоне двойной комбинированной терапии (валсартан+гидрохлоротиазид, амлодипин+валсартан и амлодипин+гидрохлоротиазид), пациент может быть переведен на тройное комбинированное лечение препаратом Ко–Эксфорж® в соответствующих дозировках. При развитии дозозависимых побочных эффектов при применении двойной комбинированной терапии любыми компонентами препарата для достижения сопоставимого снижения АД возможно применение препарата Ко–Эксфорж®, содержащего более низкую дозу действующего компонента, вызвавшего данный побочный эффект. Увеличивать дозу можно через 2 недели после начала терапии.

Старая редакция	Новая редакция
двойной комбинированной терапии любыми компонентами препарата для достижения сопоставимого снижения АД возможно применение препарата Ко–Эксфорж®, содержащего более низкую дозу действующего компонента, вызвавшего данный побочный эффект. Увеличивать дозу можно через 2 недели после начала терапии . Максимальный антигипертензивный эффект препарата отмечается через 2 недели после увеличения дозы. *Применение у пациентов старше 65 лет* Коррекции начальной дозы препарата не требуется. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг. *Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет* Поскольку безопасность и эффективность препарата Ко–Эксфорж® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории. *Пациенты с нарушением функции почек* Для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ ≥30 - ≤90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Препарат не следует применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73	Максимальный антигипертензивный эффект препарата отмечается через 2 недели после увеличения дозы. *Применение у пациентов старше 65 лет* Коррекции начальной дозы препарата не требуется. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг. *Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет* Поскольку безопасность и эффективность препарата Ко–Эксфорж® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории. *Пациенты с нарушением функции почек* Для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ ≥30 - ≤90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Препарат не следует применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе гидрохлоротиазида. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с

Старая редакция	Новая редакция
м^2) вследствие наличия в составе гидрохлоротиазида. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками у пациентов данной категории возможно. *Пациенты с нарушением функции печени* Вследствие наличия в составе валсартана, гидрохлоротиазида и амлодипина препарат Ко-Эксфорж® противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), и его следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд–Пью) и обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг.	«петлевыми» диуретиками у пациентов данной категории возможно. *Пациенты с нарушением функции печени* Вследствие наличия в составе валсартана, гидрохлоротиазида и амлодипина препарат Ко-Эксфорж® противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), и его следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд–Пью) и обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов данной категории следует рассмотреть возможность применения начальной дозы, содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и/или гидрохлоротиазида* *Препараты лития* При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и/или гидрохлоротиазида* *Препараты лития* При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами

Старая редакция	Новая редакция
АПФ, АРА II или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Ко-Эксфорж®, поскольку почечный клиренс препаратов лития замедляется под воздействием тиазидных диуретиков. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать содержания лития в сыворотке крови в случае одновременного применения.	АПФ, АРА II или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Ко-Эксфорж®, поскольку почечный клиренс препаратов лития замедляется под воздействием тиазидных диуретиков. В связи с этим рекомендуется тщательно контролировать содержания лития в сыворотке крови в случае одновременного применения.
Амлодипин	***Амлодипин***
Симвастатин. Многократное одновременное применение симвастатина в дозе 80 мг/сут и амлодипина в дозе 10 мг/сут ведет к увеличению экспозиции симвастатина на 77%. Рекомендуется уменьшить дозу симвастатина до 20 мг/сут у пациентов, принимающих амлодипин.	*Симвастатин.* Многократное одновременное применение симвастатина в дозе 80 мг/сут и амлодипина в дозе 10 мг/сут ведет к увеличению экспозиции симвастатина на 77%. Рекомендуется уменьшить дозу симвастатина до 20 мг/сут у пациентов, принимающих амлодипин.
Ингибиторы изофермента CYP3A4. При одновременном применении амлодипина в дозе 5 мг/сут с дилтиаземом в дозе 180 мг/сут, у пожилых пациентов с АГ отмечалось увеличение системной экспозиции амлодипина в 1,6 раз. При применении амлодипина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно более выраженное увеличение системной экспозиции амлодипина. Необходимо с осторожностью	*Ингибиторы изофермента CYP3A4.* При одновременном применении амлодипина в дозе 5 мг/сут с дилтиаземом в дозе 180 мг/сут, у пожилых пациентов с АГ отмечалось увеличение системной экспозиции амлодипина в 1,6 раз. При применении амлодипина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно более выраженное увеличение системной экспозиции амлодипина. Необходимо с осторожностью

Старая редакция	Новая редакция
применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4. *Грейпфрутовый сок.* В связи с ингибированием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме с грейпфрутовым соком экспозиция амлодипина может увеличиваться. В клиническом исследовании у 20 здоровых добровольцев, однако, не было выявлено значительных изменений фармакокинетики при однократном приеме амлодипина в дозе 10 мг с 240 мл грейпфрутового сока. *Индукторы изофермента CYP3A4 (противосудорожные средства (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный).* Нет данных о количественном влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин. Следует контролировать адекватность клинического ответа у пациентов, получающих одновременную терапию амлодипином и индуктором изофермента CYP3A4. Поскольку применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный), может приводить к выраженному уменьшению его концентрации в плазме крови, следует соблюдать осторожность при применении амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4. *Дантролен (при внутривенном введении).* Фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом наблюдались у	применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4. *Грейпфрутовый сок.* В связи с ингибированием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме с грейпфрутовым соком экспозиция амлодипина может увеличиваться. В клиническом исследовании у 20 здоровых добровольцев, однако, не было выявлено значительных изменений фармакокинетики при однократном приеме амлодипина в дозе 10 мг с 240 мл грейпфрутового сока. *Индукторы изофермента CYP3A4 (противосудорожные средства (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный).* Нет данных о количественном влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин. Следует контролировать адекватность клинического ответа у пациентов, получающих одновременную терапию амлодипином и индуктором изофермента CYP3A4. Поскольку применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный), может приводить к выраженному уменьшению его концентрации в плазме крови, следует соблюдать осторожность при применении амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4. *Дантролен (при внутривенном введении).* Фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом наблюдались у

Старая редакция	Новая редакция
животных на фоне гиперкалиемии, возникшей после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. Ввиду риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, находящихся в группе риска по развитию злокачественной гипертермии. При монотерапии амлодипином не отмечено клинически значимого взаимодействия с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, гелем алюминия с магния гидроксидом и симетиконом, циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими лекарственными средствами для приема внутрь. *Этанол.* Одновременный однократный и многократный прием амлодипина в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику последнего. ***Валсартан*** *Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена*	животных на фоне гиперкалиемии, возникшей после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. Ввиду риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, находящихся в группе риска по развитию злокачественной гипертермии. При монотерапии амлодипином не отмечено клинически значимого взаимодействия с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, гелем алюминия с магния гидроксидом и симетиконом, циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими лекарственными средствами для приема внутрь. *Этанол.* Одновременный однократный и многократный прием амлодипина в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику последнего. ***Валсартан*** *Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена*

Старая редакция	Новая редакция
Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек по сравнению с монотерапией. Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами, в том числе препаратом Ко-Эксфорж®, является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляется под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Ко-Эксфорж®, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов. *Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыво-*	Одновременное применение АРА II, в том числе валсартана, с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек по сравнению с монотерапией. Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибитора АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами, в том числе препаратом Ко-Эксфорж®, является абсолютно необходимой, такое применение должно осуществляться под тщательным наблюдением врача, с частым контролем показателей АД, функции почек, а также содержания электролитов плазмы крови. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Ко-Эксфорж®, с другими средствами, влияющими на РААС, в том числе с алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов. *Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыво-*

Старая редакция	Новая редакция
ротке крови. При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли, или с другими препаратами, которые могут вызывать увеличение содержание калия в крови (например, с гепарином и др.), следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержания калия в крови.	*ротке крови.* При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать увеличение содержание калия в крови (например, с гепарином и др.), следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержания калия в крови.
НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ослаблению гипотензивного действия препарата. Более того, у пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек, одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек. У пациентов, принимающих НПВП, рекомендовано контролировать функцию почек при инициировании одновременной терапии валсартаном или при коррекции его дозы.	*НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).* Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II одновременно с НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ослаблению гипотензивного действия препарата. Более того, у пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек, одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек. У пациентов, принимающих НПВП, рекомендовано контролировать функцию почек при инициировании одновременной терапии валсартаном или при коррекции его дозы.
Белки-переносчики. По данным *in vitro* исследования с тканью печени человека валсартан является субстратом белка-переносчика OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин)	*Белки-переносчики.* По данным *in vitro* исследования с тканью печени человека валсартан является субстратом белка-переносчика OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин)

Старая редакция	Новая редакция
и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной экспозиции валсартана. Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, глибенкламидом.	и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной экспозиции валсартана. Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, глибенкламидом.
Гидрохлоротиазид	***Гидрохлоротиазид***
При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных гидрохлоротиазидом.	При применении препарата возможно развитие следующих лекарственных реакций, обусловленных гидрохлоротиазидом.
Другие гипотензивные препараты. Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе, гуанетидина, метилдопы, β-адреноблокаторов, вазодилатирующих средств, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II, прямых ингибиторов ренина).	*Другие гипотензивные препараты.* Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе, гуанетидина, метилдопы, β-адреноблокаторов, вазодилатирующих средств, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II, прямых ингибиторов ренина).
β-адреноблокаторы. При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии.	*β-адреноблокаторы.* При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии.
Курареподобные миорелаксанты. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие курареподобных миорелаксантов (например, тубокурарина хлорид).	*Курареподобные миорелаксанты.* Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие курареподобных миорелаксантов (например, тубокурарина хлорид).
Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови. Риск развития гипокалиемии увеличивается при одно-	*Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови.* Риск развития гипокалиемии увеличивается при одно-

Старая редакция	Новая редакция
временном применении других диуретиков, глюкокортикостероидов, адренокортикотропного гормона, амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина, производных ацетилсалициловой кислоты (в дозе более 3 г), слабительных препаратов, а также антиаритмических препаратов. При одновременном применении данных препаратов с тиазидными диуретиками необходим тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови.	временном применении других диуретиков, глюкокортикостероидов, адренокортикотропного гормона, амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина, производных ацетилсалициловой кислоты (в дозе более 3 г), слабительных препаратов, а также антиаритмических препаратов. При одновременном применении данных препаратов с тиазидными диуретиками необходим тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови.
Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови. Гипонатриемический эффект, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном одновременном применении препарата Ко–Эксфорж® с вышеуказанными препаратами.	*Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови.* Гипонатриемический эффект, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном одновременном применении препарата Ко–Эксфорж® с вышеуказанными препаратами.
Гипогликемические средства. При применении гидрохлоротиазида отмечается изменение толерантности к глюкозе, в связи с чем у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Поскольку при применении гидрохлоротиазида с метформином возможно развитие лактоацидоза (вследствие нарушения функции почек на фоне терапии гидрохлоротиазидом), следует соблюдать осторож-	*Гипогликемические средства.* При применении гидрохлоротиазида отмечается изменение толерантности к глюкозе, в связи с чем у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Поскольку при применении гидрохлоротиазида с метформином возможно развитие лактоацидоза (вследствие нарушения функции почек на фоне терапии гидрохлоротиазидом), следует соблюдать осторож-

Старая редакция	Новая редакция
ность при применении препарата Ко–Эксфорж® у пациентов, получающих лечение метформином.	ность при применении препарата Ко–Эксфорж® у пациентов, получающих лечение метформином.
Сердечные гликозиды. Гипокалиемия и гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений ритма сердца у пациентов, получающих сердечные гликозиды.	*Сердечные гликозиды.* Гипокалиемия и гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений ритма сердца у пациентов, получающих сердечные гликозиды.
НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента препарата при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.	*НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.* Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента препарата при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.
Амантадин. При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазид) возможно увеличения побочных эффектов амантадина.	*Амантадин.* При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазид) возможно увеличения побочных эффектов амантадина.
Противоопухолевые препараты. Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазид) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие.	*Противоопухолевые препараты.* Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазид) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие.
Антихолинергические средства Н- и М-холиноблокаторы. Н- и М-	*Антихолинергические средства Н- и М-холиноблокаторы.* Н- и М-

Старая редакция	Новая редакция
холиноблокаторы (в т.ч. атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность гидрохлоротиазида, что по-видимому связано с замедлением перистальтики ЖКТ и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут уменьшать биодоступность гидрохлоротиазида.	холиноблокаторы (в т.ч. атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность гидрохлоротиазида, что по-видимому связано с замедлением перистальтики ЖКТ и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут уменьшать биодоступность гидрохлоротиазида.
Анионообменные смолы. Всасывание тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, уменьшается в присутствии колестирамина и колестипола. Однако, следующая коррекция времени приема данных препаратов может уменьшить риск указанного взаимодействия: Гидрохлоротиазид следует принимать как минимум за 4 часа до или через 4-6 часов после приема анионообменных смол.	*Анионообменные смолы.* Всасывание тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, уменьшается в присутствии колестирамина и колестипола. Однако, следующая коррекция времени приема данных препаратов может уменьшить риск указанного взаимодействия: гидрохлоротиазид следует принимать как минимум за 4 часа до или через 4-6 часов после приема анионообменных смол.
Витамин D. Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или солями кальция может способствовать увеличению содержания кальция в сыворотке крови.	*Витамин D.* Одновременный прием гидрохлоротиазида с витамином D или солями кальция может способствовать увеличению содержания кальция в сыворотке крови.
Циклоспорин. При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появление симптомов, напоминающих подагру.	*Циклоспорин.* При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появление симптомов, напоминающих подагру.
Соли кальция. При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.	*Соли кальция.* При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.
Диазоксид. Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.	*Диазоксид.* Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Старая редакция	Новая редакция
Метилдопа. В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.	*Метилдопа.* В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.
Этанол, барбитураты и наркотические средства. Одновременное применение с гидрохлоротиазида может способствовать развитию ортостатической гипотензии.	*Этанол, барбитураты и наркотические средства.* Одновременное применение с гидрохлоротиазидом может способствовать развитию ортостатической гипотензии.
Прессорные амины. Гидрохлоротиазид может уменьшать ответ на введение прессорных аминов (норадреналин). Клиническая значимость данного эффекта сомнительна и не может препятствовать одновременному применению препаратов.	*Прессорные амины.* Гидрохлоротиазид может уменьшать ответ на введение прессорных аминов (норадреналин). Клиническая значимость данного эффекта сомнительна и не может препятствовать одновременному применению препаратов.
Йодсодержащие контрастные вещества. Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.	*Йодсодержащие контрастные вещества.* Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.
Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики совместно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частно-	*Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».* Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики совместно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частно-

Старая редакция	Новая редакция
сти, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотическими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии. *Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол).* Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазид) возможно увеличения риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.	сти, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотическими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии. *Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол).* Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазид) возможно увеличения риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.
Особые указания *Дефицит в организме натрия и/или уменьшение ОЦК* В контролируемых исследованиях при применении препарата в максимальной суточной дозе (10 мг+320 мг+25 мг) у пациентов с АГ II и III степени тяжести в 1,7% случаев наблюдалось выраженное снижение АД, включая ортостатическую гипотензию (по сравнению с 1,8%, 0,4% и 0,2% на фоне комбинированной терапии валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 320 мг+25 мг, амлодипин+валсартан в дозе 10	**Особые указания** *Дефицит в организме натрия и/или уменьшение ОЦК* В контролируемых исследованиях при применении препарата в максимальной суточной дозе (10 мг+320 мг+25 мг) у пациентов с АГ II и III степени тяжести в 1,7% случаев наблюдалось выраженное снижение АД, включая ортостатическую гипотензию (по сравнению с 1,8%, 0,4% и 0,2% на фоне комбинированной терапии валсартан+гидрохлоротиазид в дозе 320 мг+25 мг, амлодипин+валсартан в дозе 10

Старая редакция	Новая редакция
мг+320 мг и амлодипин+гидрохлоротиазид в дозе 10 мг+25 мг соответственно). У пациентов с выраженным дефицитом ОЦК и/или гипонатриемией, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии препаратом. Перед началом лечения препаратом Ко–Эксфорж® следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить с приподнятым ножным концом и при необходимости провести в/в инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Ко–Эксфорж® может быть продолжено. *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. Для пациентов с нарушениями 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	мг+320 мг и амлодипин+гидрохлоротиазид в дозе 10 мг+25 мг соответственно). У пациентов с выраженным дефицитом ОЦК и/или гипонатриемией, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии препаратом. Перед началом лечения препаратом Ко–Эксфорж® следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить с приподнятым ножным концом и при необходимости провести в/в инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Ко–Эксфорж® может быть продолжено. *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. Для пациентов с нарушениями 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

Старая редакция	Новая редакция
и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2), с анурией или находящихся на диализе, противопоказано. *Стеноз почечной артерии* У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Ко–Эксфорж® может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Ко–Эксфорж® следует применять с осторожностью. Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой. *Нарушение функции печени* Валсартан выделяется в неизмененном виде через кишечник с желчью, тогда как амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени. В связи с наличием в составе препарата валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида, препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) или обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано. *Ангионевротический отек*	и/или умеренным или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2), с анурией или находящихся на диализе, противопоказано. *Стеноз почечной артерии* У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Ко–Эксфорж® может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому у таких пациентов препарат Ко–Эксфорж® следует применять с осторожностью. Нет данных по применению препарата у пациентов с трансплантированной почкой. *Нарушение функции печени* Валсартан выделяется в неизмененном виде через кишечник с желчью, тогда как амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени. В связи с наличием в составе препарата валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида, препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) или обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано. *Ангионевротический отек*

Старая редакция	Новая редакция
Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения 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 отеку 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. *Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда* В целом у пациентов с хронической сердечной недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять препараты блокаторы «медленных» кальциевых каналов, так как данные препараты могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. 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	Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения 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 отеку 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. *Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по классификации NYHA, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда* В целом у пациентов с хронической сердечной недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA следует с осторожностью применять препараты блокаторы «медленных» кальциевых каналов, так как данные препараты могут увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. 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

Старая редакция	Новая редакция
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 инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек.	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 инфарктом миокарда во всех случаях необходимо определять состояние функции почек.
Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемичекой болезнью сердца, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены.	Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемичекой болезнью сердца, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены.
Острый инфаркт миокарда	*Острый инфаркт миокарда*
В начале терапии амлодипином (или при увеличении его дозы) возможно усугубление стенокардии и развитие острого инфаркта миокарда, в особенности у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца.	В начале терапии амлодипином (или при увеличении его дозы) возможно усугубление стенокардии и развитие острого инфаркта миокарда, в особенности у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца.
Стеноз аортального и митрального клапанов	*Стеноз аортального и митрального клапанов*
Как и в случае со всеми другими вазодилатирующими препаратами следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с митральным или тяжелым аортальным стенозом.	Как и в случае со всеми другими вазодилатирующими препаратами следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с митральным или тяжелым аортальным стенозом.
Первичный гиперальдостеронизм	*Первичный гиперальдостеронизм*
Не рекомендуется назначение терапии препаратом Ко-Эксфорж® у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС.	Не рекомендуется назначение терапии препаратом Ко-Эксфорж® у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния РААС.
Изменение содержания электролитов в сыворотке крови	*Изменение содержания электролитов в сыворотке крови*

Старая редакция	Новая редакция
Амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид Периодические определения содержания электролитов в сыворотке крови для выявления возможного электролитного дисбаланса должны проводиться через соответствующие интервалы. Периодическое определение сывороточных электролитов и в частности калия, следует проводить через соответствующие интервалы времени для выявления возможного электролитного дисбаланса, особенно у пациентов с другими факторами риска, такими как нарушение функции почек, терапия другими лекарственными препаратами или предшествующий электролитный дисбаланс в анамнезе. *Валсартан* При одновременном применении препарата с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать гиперкалиемию (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови. *Гидрохлоротиазид* До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии	*Амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид* Периодические определения содержания электролитов в сыворотке крови для выявления возможного электролитного дисбаланса должны проводиться через соответствующие интервалы. Периодическое определение сывороточных электролитов и в частности калия, следует проводить через соответствующие интервалы времени для выявления возможного электролитного дисбаланса, особенно у пациентов с другими факторами риска, такими как нарушение функции почек, терапия другими лекарственными препаратами или предшествующий электролитный дисбаланс в анамнезе. *Валсартан* При одновременном применении препарата с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать гиперкалиемию (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови. *Гидрохлоротиазид* До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии

Старая редакция	Новая редакция
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 ЭКГ) применение препарата следует прекратить. Следует периодически определять содержание калия и магния 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). Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипонатриемии, гипохлоремического алколоза или усугублять имеющуюся гипонатриемию. Отмечались отдельные случаи развития неврологической симптоматики у пациентов с гипонатриемией (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Терапию препаратом Ко-Эксфорж® следует начинать только после коррекции ранее диагностированной гипонатриемии. В случае развития гипонатриемии на фоне применения препарата Ко–Эксфорж®, терапию следует прекратить до нормализации уровня натрия в сыворотке крови. При применении препарата Ко–Эксфорж® необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.	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 ЭКГ) применение препарата следует прекратить. Следует периодически определять содержание калия и магния 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). Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипонатриемии, гипохлоремического алколоза или усугублять имеющуюся гипонатриемию. Отмечались отдельные случаи развития неврологической симптоматики у пациентов с гипонатриемией (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Терапию препаратом Ко-Эксфорж® следует начинать только после коррекции ранее диагностированной гипонатриемии. В случае развития гипонатриемии на фоне применения препарата Ко–Эксфорж®, терапию следует прекратить до нормализации уровня натрия в сыворотке крови. При применении препарата Ко–Эксфорж® необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

Старая редакция	Новая редакция
Системная красная волчанка При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении течения или активации течения 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. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. Как и другие диуретики, гидрохлоротиазид может вызывать или усугублять повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в связи с уменьшением ее клиренса и приводить к развитию гиперурекимии, а также возникновению симптомов подагры у предрасположенных пациентов. Тиазидные диуретики вызывают уменьшение экскреции кальция, и, соответственно, умеренное повышение содержания кальция в крови при отсутствии диагностированных нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия (>12 мг/дл), не купирующаяся отменой гидрохлоротиазида, может быть	*Системная красная волчанка* При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении течения или активации течения 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. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. Как и другие диуретики, гидрохлоротиазид может вызывать или усугублять повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в связи с уменьшением ее клиренса и приводить к развитию гиперурекимии, а также возникновению симптомов подагры у предрасположенных пациентов. Тиазидные диуретики вызывают уменьшение экскреции кальция, и, соответственно, умеренное повышение содержания кальция в крови при отсутствии диагностированных нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия (>12 мг/дл), не купирующаяся отменой гидрохлоротиазида, может быть

Старая редакция	Новая редакция
признаком скрытого механизма развития гиперкальциемии, не связанного с применением гидрохлоротиазида. Патологические изменения паращитовидных желез были отмечены у некоторых пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией, получавших длительную терапию тиазидными диуретиками. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.	признаком скрытого механизма развития гиперкальциемии, не связанного с применением гидрохлоротиазида. Патологические изменения паращитовидных желез были отмечены у некоторых пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией, получавших длительную терапию тиазидными диуретиками. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.
Фоточувствительность	*Фоточувствительность*
Сообщалось о случаях возникновения реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема препарата Ко-Эксфорж® следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.	Сообщалось о случаях возникновения реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема препарата Ко-Эксфорж® следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.
Острый приступ закрытоугольной глаукомы	*Острый приступ закрытоугольной глаукомы*
На фоне применения гидрохлоротиазида, как сульфонамида, отмечались случаи развития транзиторной миопии и острого приступа закрытоугольной глаукомы. Симптомы, включая резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, обычно возникают в период от нескольких часов или недель после начала терапии. Закрытоугольная форма глаукома без терапии может привести к стойкой потере зрения.	На фоне применения гидрохлоротиазида, как сульфонамида, отмечались случаи развития транзиторной миопии и острого приступа закрытоугольной глаукомы. Симптомы, включая резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, обычно возникают в период от нескольких часов или недель после начала терапии. Закрытоугольная форма глаукомы без терапии может привести к стойкой потере зрения.

Старая редакция	Новая редакция
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. *Применение у пациентов старше 65 лет* Терапию у пациентов старше 65 лет следует проводить с осторожностью, включая более частый мониторинг артериального давления, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены. *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 фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.	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. *Применение у пациентов старше 65 лет* Терапию у пациентов старше 65 лет следует проводить с осторожностью, включая более частый мониторинг артериального давления, поскольку доступные данные в этой популяции ограничены. *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 фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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, 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»*). *Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена* Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.	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, 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»*). *Двойная блокада РААС при применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена* Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Не следует проводить одновременную терапию ингибиторами АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Старая редакция	Новая редакция
Прочее Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецептора ангиотензина II.	*Прочее* Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим антагонистам рецептора ангиотензина II.
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+160 мг+12,5 мг, 10 мг+160 мг+12,5 мг. По 7 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ. По 1, 4, 18 блистеров по 7 таблеток или по 1, 2, 4, 7 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+160 мг+12,5 мг, 10 мг+160 мг+12,5 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 7 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма» Никинен С.В.