

## 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 Фарма ГмБХ, Германия

Изменение №4

Дата внесения изменения с « 280422 » 20\_\_ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ</b></p> <p>Применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.</p> <p><i>Беременность</i></p> <p><i>Резюме рисков</i></p> <p>Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности.</p> <p>Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода.</p> <p>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</p>	<p><b>ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ</b></p> <p>Применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.</p> <p><i>Беременность</i></p> <p><i>Резюме рисков</i></p> <p>Как для любого другого препарата, оказывающего прямое действие на РААС, противопоказано применение препарата Ко-Эксфорж® при беременности.</p> <p>Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода.</p> <p>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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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.</p> <p>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 превышающих максимальную рекомендованную дозу 10 мг, продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.</p> <p>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<sup>®</sup>, препарат следует отменить как можно раньше.</p> <p><i>Клинические аспекты</i></p> <p><i>Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием</i></p> <p>Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития</p>	<p>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.</p> <p>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 превышающих максимальную рекомендованную дозу 10 мг, продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.</p> <p>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<sup>®</sup>, препарат следует отменить как можно раньше.</p> <p><i>Клинические аспекты</i></p> <p><i>Материнский и/или эмбриофетальный риск, ассоциированный с заболеванием</i></p> <p>Артериальная гипертензия при беременности увеличивает риск развития</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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.</p> <p><i>Риск со стороны плода/новорожденного</i></p> <p>Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции 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.</p> <p>При непреднамеренном приеме препаратов АРА при беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.</p> <p>Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.</p> <p><i>Данные доклинических исследований</i></p> <p><i>Амлодипин</i></p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p><i>Риск со стороны плода/новорожденного</i></p> <p>Маловодие у беременных, принимающих препараты, влияющие на РААС во II и III триместре, может приводить к ухудшению функции 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.</p> <p>При непреднамеренном приеме препаратов АРА при беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.</p> <p>Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.</p> <p><i>Данные доклинических исследований</i></p> <p><i>Амлодипин</i></p> <p>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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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.</p> <p><i>Валсартан и амлодипин</i></p> <p>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).</p> <p><i>Валсартан</i></p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p><i>Валсартан и амлодипин</i></p> <p>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).</p> <p><i>Валсартан</i></p> <p>При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность, которая ассоциировалась с материнской токсичностью у крыс при применении</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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 суточную 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).</p>	<p>валсартана в суточной дозе 600 мг/кг в сутки, 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), 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).</p> <p><i>Гидрохлоротиазид</i></p> <p>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</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p><i>Гидрохлоротиазид</i></p> <p>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 на продукцию молока.</p> <p><i>Грудное вскармливание</i></p> <p>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.</p> <p><i>Фертильность</i></p>	<p>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 на продукцию молока.</p> <p><i>Грудное вскармливание</i></p> <p>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.</p> <p><i>Фертильность</i></p> <p>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.</p> <p><i>Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом</i></p> <p>Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС,</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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.</p> <p><i>Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом</i></p> <p>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 сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.</p>	<p>препарат Ко-Эксфорж® не следует применять у женщин, планирующих беременность. При выборе любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможном риске применения препарата во время беременности.</p>
<p><b>ПЕРЕДОЗИРОВКА</b></p> <p>Данные о случаях передозировки препаратом в настоящее время отсутствуют.</p> <p><b>Амлодипин</b></p> <p>Передозировка амлодипином может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении выраженной и длительной системной артериальной гипотензии вплоть до развития шока с летальным исходом.</p> <p>При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии при</p>	<p><b>ПЕРЕДОЗИРОВКА</b></p> <p>Данные о случаях передозировки препаратом в настоящее время отсутствуют.</p> <p><b>Амлодипин</b></p> <p>При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии при передозировке амлодипином необходимы активные меры по поддержанию сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положение с приподнятым ножным концом и тщательный контроль ОЦК и диуреза.</p>

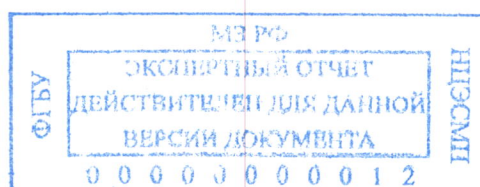
Старая редакция	Новая редакция
<p>передозировке амлодипином необходимы активные меры по поддержанию сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положение с приподнятым ножным концом и тщательный контроль ОЦК и диуреза.</p> <p>При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. В случае, если препарат был принят недавно, следует рассмотреть возможность индуцирования рвоты или промывая желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев непосредственно после или в течение 2 часов после приема амлодипина значительно уменьшало его абсорбцию. Внутривенное введение глюконата кальция может быть эффективным для купирования эффектов блокады кальциевых каналов.</p> <p><b>Валсартан</b></p> <p>При передозировке валсартаном можно ожидать развитие выраженного снижения АД и головокружения. <b>Гидрохлоротиазид</b></p> <p>Передозировка гидрохлоротиазидом связана с истощением электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия) и гиповолемией, вызванной чрезмерным диурезом. Наиболее распространенными признаками и симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечным спазмам и / или усилить</p>	<p>При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) вазоконстриктора. В случае, если препарат был принят недавно, следует рассмотреть возможность индуцирования рвоты или промывая желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев непосредственно после или в течение 2 часов после приема амлодипина значительно уменьшало его абсорбцию. Внутривенное введение глюконата кальция может быть эффективным для купирования эффектов блокады кальциевых каналов.</p> <p><b>Валсартан</b></p> <p>При передозировке валсартаном можно ожидать развитие выраженного снижения АД и головокружения.</p> <p><b>Гидрохлоротиазид</b></p> <p>Передозировка гидрохлоротиазидом связана с истощением электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия) и гиповолемией, вызванной чрезмерным диурезом. Наиболее распространенными признаками и симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечным спазмам и / или усилить аритмию, связанную с одновременным использованием сердечных гликозидов или определенных антиаритмических лекарственных средств. Степень выведения гидрохлоротиазида при гемодиализе не установлена.</p>



Старая редакция	Новая редакция
<p>аритмию, связанную с одновременным использованием сердечных гликозидов или определенных антиаритмических лекарственных средств. Степень выведения гидрохлоротиазида при гемодиализе не установлена.</p> <p>Валсартан и амлодипин с помощью гемодиализа не удаляются, тогда как для выведения гидрохлоротиазида гемодиализ может быть эффективным.</p>	<p>Валсартан и амлодипин с помощью гемодиализа не удаляются, тогда как для выведения гидрохлоротиазида гемодиализ может быть эффективным.</p>
<p><b>ПРОИЗВОДИТЕЛЬ</b></p> <p><b>Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка, вторичная упаковка</b></p> <p>Зигфрид Барбера С.Л., Ронда де Санта Мария, 158, Барбера Дель Валлес, 08210, Барселона, Испания / Siegfried Barbera S.L., Ronda de Santa Maria, 158, Barbera Del Valles, 08210, Barcelona, Spain.</p> <p><b>Выпускающий контроль качества</b></p> <p>Новартис Фарма ГмбХ, Роонштрассе 25 и Обере-Турнштрассе 8, 90429 Нюрнберг, Германия / Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8, 90429 Nurnberg, Germany.</p>	<p><b>ПРОИЗВОДИТЕЛЬ</b></p> <p><b>Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка, вторичная упаковка</b></p> <p>Зигфрид Барбера С.Л., Ронда Санта Мария, 158, Барбера дель Валлес, 08210 Барселона, Испания / Siegfried Barbera S.L., Ronda Santa Maria, 158, Barbera del Valles, 08210 Barcelona, Spain.</p> <p><b>Выпускающий контроль качества</b></p> <p>Новартис Фарма ГмбХ, Роонштрассе 25 и Обере Турнштрассе 8-10, 90429 Нюрнберг, Германия / Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8-10, 90429 Nurnberg, Germany.</p>

Менеджер по регуляторным проектам  
ООО «Новартис Фарма»

Иванов В.А.



145249