ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вальсакор Н 160, 160 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: валсартан + гидрохлоротиазид.

Каждая таблетка содержит 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Вальсакор Н 160 показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата 1 раз в сутки. Рекомендуется выполнять титрование дозы валсартана. Постепенное повышение дозы валсартана рекомендуется для того, чтобы снизить риск развития артериальной гипотензии и других нежелательных реакций.

Если это клинически целесообразно, можно рассмотреть прямой переход с монотерапии на комбинированный препарат с фиксированными дозами у пациентов, у которых артериальное давление не поддается достаточному контролю при монотерапии валсартаном или гидрохлоротиазидом, при условии соблюдения рекомендованной последовательности титрования дозы для отдельных компонентов.

Максимальная суточная доза составляет 320 мг + 25 мг.

Антигипертензивный эффект препарата в значительной степени проявляется в течение 2 недель лечения. У большинства пациентов максимальный эффект развивается в течение 4 недель лечения. Однако некоторым пациентам для достижения максимального эффекта может потребоваться 4–8 недель лечения. Это следует учитывать в ходе титрования дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести со скоростью клубочковой фильтрации ((СКФ) ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. Препарат не следует применять у пациентов с анурией или нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин) в связи с наличием в составе гидрохлоротиазида. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако у пациентов данной категории возможно одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с соблюдением особой осторожности.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью), а также пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей.

Дети

Препарат Валсартан Н 160 противопоказан детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет поскольку эффективность и безопасность не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Анурия, нарушения функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и (или) с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует применять препарат при следующих состояниях:

- одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия;
- односторонний или двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки;
- состояния, сопровождающиеся нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатии, сопровождающейся потерей солей, и преренальным (кардиогенным)

нарушением функции почек; гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- выраженный дефицит натрия и (или) снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков);
- нарушение функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации NYHA, митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- системная красная волчанка;
- первичный гиперальдостеронизм;
- сахарный диабет, гиперурикемия;
- гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия;
- обструктивные заболевания желчевыводящих путей и холестаз;
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- состояние после трансплантации почки (нет данных по применению препарата у данной группы пациентов);
- одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5.);
- подагра;
- немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе;
- одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, и препаратов лития (см. раздел 4.5.).

Комбинированная терапия препаратом возможна при недостаточном контроле АД на фоне применения отдельных монокомпонентов. При необходимости многокомпонентной медикаментозной терапии в качестве начальной терапии для достижения целевых значений АД применение препарата возможно после тщательной оценки отношения польза/риск.

Изменение содержания электролитов в сыворотке крови

Валсартан

Одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия (например, гепарин), не рекомендуется. По мере необходимости следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Гидрохлоротиазид

Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокалиемии или усугублять существующую гипокалиемию. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью при состояниях, сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). В случае симптоматической гипокалиемии (например, мышечная слабость, парестезии, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ)) применение препарата следует прекратить. До начала терапии тиазидными диуретиками следует скорректировать существующую гипокалиемию и гипомагниемию. Следует периодически определять содержание калия и магния в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. Экскреция кальция уменьшается на фоне приема тиазидных диуретиков, что, как следствие, может привести к гиперкальциемии. При применении препарата Вальсакор Н 160 следует учитывать способность тиазидных диуретиков вызывать гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз, а также усугублять имеющуюся гипонатриемию. Гипонатриемия в этих случаях редко сопровождается

неврологической симптоматикой (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Необходим регулярный контроль содержания натрия в сыворотке крови.

С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии тиазидными диуретиками у всех пациентов необходимо контролировать содержание электролитов (особенно калия).

Пациенты с гипонатриемией и (или) гиповолемией

Пациенты, принимающие тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, должны находиться под наблюдением на предмет развития клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса.

У пациентов с тяжелой гипонатриемией и (или) гиповолемией (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков) в редких случаях может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия после начала терапии. До начала лечения препаратом Вальсакор Н 160 необходимо компенсировать гиповолемию и гипонатриемию.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки не следует применять препарат Вальсакор Н 160 поскольку может наблюдаться повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

У пациентов с аортальным или митральным стенозом, а также с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией следует применять препарат с особой осторожностью.

Нарушение функции почек

У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками с должной осторожностью у пациентов данной категории возможно. Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется.

Пациентам с нарушениями функции почек следует контролировать уровни калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Трансплантация почки

В настоящее время отсутствует опыт безопасного применения препарата Вальсакор Н 160 у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени слабой и средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей. У пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печеночную кому. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано.

Ангионевротический отек

Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения гидрохлоротиазида наиболее вероятно у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе.

При применении валсартана отмечено развитие ангионевротического отека, в том числе отека гортани и голосовых связок, приводящее к обструкции дыхательных путей и (или) отека лица, губ, глотки и (или) языка; у некоторых из таких пациентов отмечено развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. При развитии ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить без повторного возобновления терапии.

Системная красная волчанка

При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, сообщалось об усугублении или активации системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Снижение клиренса мочевой кислоты может привести к гиперурикемии и развитию подагры у предрасположенных пациентов.

Тиазидные диуретики снижают экскрецию кальция почками и могут вызывать незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови при отсутствии сопутствующих нарушений метаболизма кальция. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять у пациентов с гиперкальциемией. Выраженная гиперкальциемия на фоне терапии тиазидным диуретиком (≥ 12 мг/дл), не отвечающая на отмену препарата, может свидетельствовать о наличии сопутствующего нарушения метаболизма кальция.

У нескольких пациентов с гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне длительного применения тиазидных диуретиков определяли патологические изменения паращитовидных желез. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительные обследования с целью уточнения диагноза.

Перед проведением анализов на функцию паращитовидных желез следует прекратить применение тиазидов.

Первичный гиперальдостеронизм

Не рекомендуется назначение терапии препаратом Вальсакор Н 160 у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ввиду нарушения функционального состояния ренин-ангиотензин- альдостероновой системы (РААС).

Фоточувствительность

Сообщается о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот/острая миопия/ острая закрытоугольная глаукома

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение

нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе.

Пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или другими состояниями, связанными со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в случаях, когда состояние функции почек зависит от активности РААС (например, у пациентов с сердечной недостаточностью), ассоциировалось с развитием олигурии и (или) прогрессирующей азотемии, в редких случаях – с острой почечной недостаточностью и (или) смертельным исходом. Обследование пациентов с сердечной недостаточностью или состоянием после инфаркта миокарда всегда должно включать оценку функции почек.

Применение препарата Вальсакор Н 160 у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью не изучалось.

Следовательно, нельзя исключить, что в связи с ингибированием РААС применение препарата Вальсакор Н 160 также может связано с нарушением функции почек. Препарат не следует применять у данных пациентов.

Ангионевротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих АРА II, включая валсартан (см. раздел 4.8.). У этих пациентов наблюдались боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены АРА II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить применение валсартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

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 НМРК увеличивается при долгосрочном применении гидрохлоротиазида, потенциальным механизмом развития которого может являться его фотосенсибилизирующее действие. Пациента, принимающего гидрохлоротиазид, следует информировать о риске развития НМРК 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 НМРК в анамнезе.

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и НМРК. В одно из исследований были включены 71 533 случая базальноклеточной карциномы и 8 629 случая плоскоклеточного рака кожи, сопоставленных соответственно с 1 430 833 и 172 462 контрольными субъектами в популяции.

Высокая совокупная доза гидрохлоротиазида (≥ 50 000 мг) ассоциировалась со скорректированным отношением рисков (ОР) для базальноклеточной карциномы 1,29 (95 % ДИ: 1,23–1,35) и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) - для плоскоклеточного рака кожи. Отмечено четкое отношение доза-эффект как для базальноклеточной карциномы кожи, так и для плоскоклеточного рака кожи. В другом исследовании с использованием выборки методом «случай-контроль» показана возможная ассоциация рака губы (плоскоклеточный рак кожи) и воздействия гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы, сопоставленных с 63 067 контрольными субъектами в популяции. Отмечено четкое отношение доза-эффект со скорректированным ОР 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6), который возрастает до 3,9 (95 % ДИ: 3,0–4,9) для высоких доз (~ 25 000 мг), и 7,7 (95 % ДИ: 5,7–10,5) для наивысшей совокупной дозы (~ 100 000 мг). К примеру, совокупная доза 100 000 мг соответствует >10 годам ежедневного применения в установленной суточной дозе 25 мг.

Реакции гиперчувствительности

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ранее установленными случаями повышенной чувствительности к другим АРА II.

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких случаях развития острой респираторной токсичности тяжелой степени, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после приема гидрохлоротиазида. Как правило, отек легких развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. Начальные симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС необходимо отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарата не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрий».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, одновременное применение с которыми следует избегать

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида

Препараты лития

При одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или тиазидных диуретиков с препаратами лития отмечалось обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Вальсакор Н 160, поскольку почечный клиренс препаратов лития снижается под действием тиазидных диуретиков. При необходимости одновременного применения с препаратами лития следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Лекарственные средства, одновременное применение с которыми требует осторожности

Лекарственные взаимодействия для валсартана

Двойная блокада РААС

Одновременное применение АРА II, включая валсартан, с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек по сравнению с монотерапией.

Двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибиторами АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована в общей популяции. Однако, в том случае, если комбинированная терапия указанными препаратами, в том числе препаратом Вальсакор Н 160, 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.

Одновременное применение препаратов, содержащих АРА II, включая препарат Вальсакор Н 160, 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 сыворотке крови

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли или другими препаратами, которые могут вызывать изменение содержание калия в крови (например, гепарин и др.), следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержания калия в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

При применении АРА II одновременно с НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) возможно ослабление их гипотензивного действия. 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, в том числе возможному развитию острой почечной недостаточности. При необходимости одновременного применения валсартана и НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) у таких пациентов необходим контроль функции почек в начале одновременной терапии, а также в случае ее коррекции.

Белки-переносчики

Исследования *in vitro* на культурах печени показали, что валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может приводить к увеличению системной экспозиции валсартана.

Отсутствие лекарственного взаимодействия

При монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Лекарственные взаимодействия для гидрохлоротиазида

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с осторожностью применять тиазидные диуретики одновременно с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с антиаритмическими препаратами Ia и III классов и некоторыми антипсихотическими препаратами, в связи с риском развития гипокалиемии.

Другие гипотензивные препараты

Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе гуанетидина, метилдопы, бета-адреноблокаторов, вазодилататоров, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II и прямых ингибиторов ренина).

Кураreподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие скелетно-мышечных миорелаксантов.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

Риск развития гипокалиемии, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении глюкокортикостероидов (ГКС), адренокортикотропного гормона (АКТГ), амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина, ацетилсалициловой кислоты или ее производных и антиаритмических препаратов. Рекомендуется контролировать уровень калия в плазме крови в случае необходимости назначения данных лекарственных препаратов в комбинации с гидрохлоротиазидом.

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 с вышеуказанными препаратами.

Гипогликемические средства

Тиазидные диуретики могут нарушать толерантность к глюкозе, в связи с чем может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Следует с осторожностью применять гидрохлоротиазид совместно с метформином в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия или гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений сердечного ритма у пациентов, получающих сердечные гликозиды.

НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

Одновременное применение НПВП (например, производных салициловой кислоты, индометацина) с гидрохлоротиазидом может привести к уменьшению диуретического и антигипертензивного эффектов последнего. Сопутствующая гиповолемия может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности.

Амантадин

При одновременном применении с тиазидными диуретиками (в том числе гидрохлоротиазидом) возможно увеличение побочных эффектов амантадина.

Противоопухолевые препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Одновременное применение тиазидных диуретиков (в том числе гидрохлоротиазида) может уменьшать выведение цитотоксических средств почками и усиливать их миелосупрессивное действие.

Н- и М-холиноблокаторы

Н- и М-холиноблокаторы (в том числе атропин, бипериден) могут повышать биодоступность гидрохлоротиазида, что, по-видимому, связано с угнетением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и снижением скорости опорожнения желудка. Напротив, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут снижать биодоступность гидрохлоротиазида.

Анионообменные смолы

Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола. Однако, 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 потенцировать гиперкальциемию.

Соли кальция

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно развитие гиперкальциемии за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Циклоспорин

При одновременном применении гидрохлоротиазида и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появления симптомов, напоминающих подагру.

β-адреноблокаторы

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение риска развития гипергликемии.

Диазоксид

Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных препаратов, 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 гидрохлоротиазидом) возможно увеличения риска развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Метилдопа

В литературе сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

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 их одновременному применению.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как и любой другой препарат, оказывающий прямое действие на РААС, препарат Вальсакор Н 160 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.

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 при беременности описаны случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных.

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 Вальсакор Н 160, препарат следует отменить как можно раньше.

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.

Риск со стороны плода/новорожденного

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.

При непреднамеренном приеме препаратов АРА во время беременности следует рассмотреть вопрос о необходимости соответствующего мониторинга состояния плода.

Новорожденных, матери которых получали терапию АРА, следует тщательно наблюдать относительно развития артериальной гипотензии.

Валсартан

При изучении эмбриофетального развития у мышей, кроликов и крыс наблюдалась фетотоксичность (см. раздел 5.3.).

Гидрохлоротиазид

Не отмечено тератогенности и влияния гидрохлоротиазида на фертильность и оплодотворение в исследовании у 3 видов животных, которые получали гидрохлоротиазид внутрь (см. раздел 5.3.).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли валсартан в грудное молоко. В доклинических исследованиях показано, что валсартан выделяется с молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком. Применение препарата во время грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данных о влиянии валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у человека отсутствуют. В доклинических исследованиях не отмечено влияния валсартана или гидрохлоротиазида на фертильность у крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата Вальсакор Н 160 на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Следует учитывать, что иногда при приеме препарата может возникать головокружение или утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ниже в соответствии с системно-органным классом указаны нежелательные реакции по данным клинических исследований и лабораторные данные, которые встречались чаще при применении валсартана и гидрохлоротиазида в сравнении с плацебо, а также отдельные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные ранее при применении каждого компонента в монотерапии, могут возникать при применении препарата Вальсакор Н 160, даже в том случае, если они не были зарегистрированы в клинических исследованиях данного препарата.

Частоту встречаемости определяли следующим образом:

очень часто (≥ 1/10);
часто (≥ 1/100, но < 1/10);
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100);
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000);
очень редко (< 1/10 000);
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения важности.

СОК	Нежелательная реакция	Валсартан + гидрохлоро-тиазид	Валсартан	Гидрохлоро-тиазид
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточный рак кожи, см. раздел 4.4.)	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой	-	-	Редко
	Тромбоцитопения	-	Частота неизвестна	-
	Лейкопения Агранулоцитоз Угнетение костномозгового кроветворения Гемолитическая анемия	-	-	Очень редко
	Апластическая анемия	-	-	Частота неизвестна
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	Частота неизвестна	-
	Нейтропения	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь	-	Частота неизвестна	-
	Реакции гиперчувствительности	-	-	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Гиперкалиемия	-	Частота неизвестна	-
	Гипокалиемия	Частота неизвестна	-	Очень часто
	Повышение концентрации липидов в плазме крови	-	-	Очень часто (особенно на фоне высоких доз гидрохлороти-азида)
	Гипонатриемия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	Часто
	Гипомагниемия Гиперурикемия	-	-	Часто
	Гиперкальциемия Гипергликемия Глюкозурия и ухудшение метаболического	-	-	Редко

	состояния при сахарном диабете			
	Гипохлоремический алкалоз	-	-	Очень редко
	Дегидратация	Нечасто	-	-
Психические нарушения	Нарушение сна Депрессия	-	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	-	-	Редко
	Головокружение	Очень редко	-	Редко
	Парестезия	Нечасто	-	Редко
	Синкопе	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	-	-	Редко (особенно в первые несколько недель лечения)
	Нечеткость зрения	Нечасто	-	-
	Острый приступ закрытоугольной глаукомы Хориоидальный выпот	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	Нечасто	-	-
	Вертиго	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	Аритмии	-	-	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия	-	-	Часто
	Васкулит	-	Частота неизвестна	-
	Артериальная гипотензия	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Некардиогенный отек легких	Частота неизвестна	-	-
	Кашель	Нечасто	-	-
	ОРДС, респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отек легких	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	-	Нечасто	-
	Ангионевротический отек кишечника	-	Очень редко	-
	Слабо выраженная тошнота Рвота	-	-	Часто
	Запор	-	-	Редко
	Диарея	Очень редко	-	Редко
	Панкреатит	-	-	Очень редко
	Дискомфорт в животе	-	-	Редко
	Потеря аппетита	-	-	Часто
Нарушения со стороны печени и	Повышение активности «печеночных» ферментов (показатели	-	Частота неизвестна	-

желчевыводящих путей	функциональных проб печени)			
	Внутрипеченочный холестаз или желтуха	-	-	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	-	Частота неизвестна	-
	Крапивница и другие формы сыпи	-	-	Часто
	Кожная сыпь и зуд	-	Частота неизвестна	-
	Реакция фотосенсибилизации	-	-	Редко
	Ангионевротический отек	-	Частота неизвестна	-
	Крапивница и другие виды кожной сыпи	-	-	Часто
	Буллезный дерматит	-	Частота неизвестна	-
	Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз Волчаночноподобные реакции Обострение кожных проявлений системной красной волчанки	-	-	Очень редко
	Многоформная эритема	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия	Нечасто	-	-
	Мышечный спазм	-	-	Частота неизвестна
	Артралгия	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	-	Частота неизвестна	Частота неизвестна (нарушение функции почек, острая почечная недостаточность)
	Нарушение функции почек	Частота неизвестна	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Импотенция	-	-	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость	Нечасто	-	-
	Астения Гипертермия	-	-	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевой	Частота неизвестна	-	-

	кислоты в сыворотке крови Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови Повышение концентрации остаточного азота мочевины в сыворотке крови Нейтропения			

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была отмечена кумулятивная дозозависимая связь между применением гидрохлоротиазида и НМРК.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Телефон: +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Адрес электронной почты: rcpl@rceth
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»
Телефон.: +7 7172 235 135
Адрес электронной почты: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05
Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке валсартаном можно ожидать развития выраженной артериальной гипотензии вплоть до угнетения сознания, сосудистого коллапса и (или) шока. При передозировке гидрохлоротиазида возможно развитие следующих симптомов: тошнота, сонливость, гиповолемия, а также нарушение водно-электролитного баланса, ассоциированного с нарушением ритма сердца и мышечными спазмами.

Лечение

Лечение зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, типа и степени тяжести симптомов, стабилизация гемодинамики имеет первостепенное значение. В случае, если препарат был принят недавно, следует рассмотреть возможность индукции рвоты. При выраженной артериальной гипотензии следует уложить пациента с приподнятыми ногами, провести внутривенную инфузию изотонического раствора натрия хлорида. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа, так как значительная его часть связывается с белками плазмы крови. В то же время для выведения из организма гидрохлоротиазида гемодиализ эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ: C09DA03.

Механизм действия

Ангиотензин II является активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и образуется из ангиотензина I при участии ангиотензинпревращающего фермента. Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах различных тканей; имеет широкий спектр физиологических эффектов, включающих в первую очередь как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции артериального давления. Являясь мощным вазоконстриктором, ангиотензин II вызывает прямой прессорный ответ. Кроме того, он стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке ионов натрия.

Валсартан

Валсартан – активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II для приема внутрь. Он избирательно блокирует рецепторы подтипа АТ1, которые ответственны за известные эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады АТ1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные АТ2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции АТ1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной

агонистической активности в отношении АТ1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа АТ2.

Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент, также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина; не ожидается усиления побочных эффектов, связанных с брадикинином. В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибиторами 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 и 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 ($p < 0,05$). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Применение валсартана у пациентов с артериальной гипертензией обеспечивает снижение артериального давления, не оказывая влияния на частоту пульса. У большинства пациентов после приема однократной дозы внутрь начало антигипертензивного действия наблюдается в течение 2 часов, а максимальное снижение артериального давления достигается в пределах 4–6 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов после приема препарата. При многократном применении максимальное снижение артериального давления при любой дозе обычно достигается в течение 2–4 недель и сохраняется при длительной терапии. Комбинированная терапия с гидрохлоротиазидом позволяет достичь значительного дополнительного снижения артериального давления.

Резкая отмена валсартана не сопровождается развитием рикошетной артериальной гипертензии или других нежелательных клинических явлений.

Гидрохлоротиазид

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. Показано, что высокочувствительные рецепторы коркового слоя почек являются первичной точкой связывания для тиазидных диуретиков, что обеспечивает реализацию их действия в дистальных извитых почечных канальцах и ингибирование транспорта NaCl.

Механизм действия тиазидных диуретиков реализуется через подавление ко-транспортной системы $Na+Cl^-$, по-видимому, за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^-, что влияет на механизм реабсорбции электролитов: напрямую через увеличение экскреции ионов $Na+$ и Cl^- примерно в равной степени, и опосредовано через диуретический эффект, что приводит к уменьшению объема циркулирующей плазмы крови с последующим увеличением активности ренина плазмы крови, увеличением секреции альдостерона, увеличением выведения почками ионов калия и уменьшением содержания калия в плазме крови.

Альдостерон-ренинovое соотношение опосредовано ангиотензином II, поэтому при одновременном применении гидрохлоротиазида и валсартана снижение уровня калия в сыворотке крови менее выражено, чем при монотерапии гидрохлоротиазидом.

Клиническая эффективность и безопасность

Валсартан/гидрохлоротиазид

Только доза 80 мг/12,5 мг

В двойном слепом рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов, у которых артериальное давление не поддается достаточному контролю при применении гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг, наблюдалось статистически значимо большее снижение

среднего систолического/диастолического АД при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 80/12,5 мг (14,9/11,3 мм рт. ст.), чем при применении гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (5,2/2,9 мм рт. ст.) и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (6,8/5,7 мм рт. ст.). Кроме того, доля пациентов, ответивших на лечение (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение диастолического АД на ≥ 10 мм рт. ст.), была статистически значимо выше при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 80/12,5 мг (60 %), чем при применении гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (25 %) и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (27 %).

В двойном слепом рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов, у которых артериальное давление не поддается достаточному контролю при применении валсартана в дозе 80 мг, наблюдалось статистически значимо большее снижение среднего систолического/диастолического АД при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 80/12,5 мг (9,8/8,2 мм рт. ст.), чем при применении валсартана в дозе 80 мг (3,9/5,1 мм рт. ст.) и валсартана в дозе 160 мг (6,5/6,2 мм рт. ст.). Кроме того, доля пациентов, ответивших на лечение (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение диастолического АД на ≥ 10 мм рт. ст.), была статистически значимо выше при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 80/12,5 мг (51 %), чем при применении валсартана в дозе 80 мг (36 %) и валсартана в дозе 160 мг (37 %).

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с факторным дизайном, в котором сравнивали различные комбинации доз валсартана/гидрохлоротиазида с монотерапией соответствующими компонентами, наблюдалось статистически значимо большее снижение среднего систолического/диастолического АД при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 80/12,5 мг (16,5/11,8 мм рт. ст.), чем при применении плацебо (1,9/4,1 мм рт. ст.), гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (7,3/7,2 мм рт. ст.) и валсартана в дозе 80 мг (8,8/8,6 мм рт. ст.). Кроме того, доля пациентов, ответивших на лечение (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение диастолического АД на ≥ 10 мм рт. ст.), была статистически значимо выше при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 80/12,5 мг (64 %), чем при применении плацебо (29 %) и гидрохлоротиазида (41 %).

Только дозы 160 мг/12,5 мг и 160 мг/25 мг

В двойном слепом рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов, у которых артериальное давление не поддается достаточному контролю при применении гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг, наблюдалось статистически значимо большее снижение среднего систолического/диастолического АД при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160/12,5 мг (12,4/7,5 мм рт. ст.), чем при применении гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (5,6/2,1 мм рт. ст.). Кроме того, доля пациентов, ответивших на лечение (АД < 140/90 мм рт. ст. или снижение САД на ≥20 мм рт. ст. или снижение ДАД на ≥ 10 мм рт. ст.), была статистически значимо выше при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160/12,5 мг (50 %), чем при применении гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (25 %).

В двойном слепом рандомизированном исследовании с активным контролем у пациентов, у которых артериальное давление не поддается достаточному контролю при применении валсартана в дозе 160 мг, наблюдалось статистически значимо большее снижение среднего систолического/диастолического АД при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160 мг/25 мг (14,6/11,9 мм рт. ст.) и комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160/12,5 мг (12,4/10,4 мм рт. ст.), чем при применении валсартана в дозе 160 мг (8,7/8,8 мм рт. ст.). Разница в снижении АД между дозами 160/25 мг и 160/12,5 мг также достигла статистической значимости. Кроме того, доля пациентов, ответивших на лечение (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение диастолического АД на ≥ 10 мм рт. ст.), была статистически значимо выше при применении комбинации

валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160/25 мг (68 %) и в дозе 160/12,5 мг (62 %), чем при применении валсартана в дозе 160 мг (49 %).

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с факторным дизайном, в котором сравнивали различные комбинации доз валсартана/гидрохлоротиазида с монотерапией соответствующими компонентами, наблюдалось статистически значимо большее снижение среднего систолического/диастолического АД при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160/12,5 мг (17,8/13,5 мм рт. ст.) и в дозе 160/25 мг С(22,5/15,3 мм рт. ст.), чем при применении плацебо (1,9/4,1 мм рт. ст.) и соответствующих монотерапий, т. е. гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (7,3/7,2 мм рт. ст.), гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (12,7/9,3 мм рт. ст.) и валсартана в дозе 160 мг (12,1/9,4 мм рт. ст.). Кроме того, доля пациентов, ответивших на лечение (диастолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение диастолического АД на ≥10 мм рт. ст.), была статистически значимо выше при применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид в дозе 160/25 мг Т(81 %) и в дозе 160/12,5 мг (76 %), чем при применении плацебо (29 %) и соответствующих монотерапий, т. е. гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг (41 %), гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (54%) и валсартана в дозе 160 мг (59 %).

80 мг/12,5 мг и 160 мг/12,5 мг

В контролируемых клинических исследованиях по оценке комбинации валсартана и гидрохлоротиазида наблюдалось дозозависимое снижение уровня калия в сыворотке крови.

Это снижение чаще наблюдалось у пациентов, получавших гидрохлоротиазид в дозе 25 мг, чем у пациентов, получавших гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг. По данным контролируемых клинических исследований по оценке комбинации валсартан/гидрохлоротиазид, снижение уровня калия, связанное с гидрохлоротиазидом, было менее выраженным благодаря калийсберегающему эффекту валсартана.

Благоприятные эффекты валсартана в комбинации с гидрохлоротиазидом в отношении частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от осложнений ССЗ в настоящее время неизвестны.

В эпидемиологических исследованиях было показано, что длительное лечение гидрохлоротиазидом приводит к снижению риска развития ССЗ и смертности от осложнений ССЗ.

Валсартан

У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и микроальбуминурией валсартан снижает экскрецию альбумина с мочой. В исследовании MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsarta – Исследование по оценке снижения микроальбуминурии при применении валсартана) оценивали снижение экскреции альбумина с мочой (ЭАМ) при применении валсартана (в дозе 80–160 мг/сут) по сравнению с амлодипином (в дозе 5–10 мг/сут) у 332 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (средний возраст: 58 лет; 265 пациентов мужского пола) с микроальбуминурией (валсартан: 58 мкг/мин; амлодипин: 55,4 мкг/мин), нормальным или высоким артериальным давлением и сохраненной функцией почек (уровень креатинина в крови менее 120 мкмоль/л). Через 24 недели лечения в группе применения валсартана наблюдалось снижение ЭАМ ($p < 0,001$) на 42 % (-24,2 мкг/мин; 95 % ДИ: от -40,4 до -19,1), а в группе применения амлодипина – примерно на 3 % (-1,7 мкг/мин; 95% ДИ: от -5,6 до 14,9), несмотря на сопоставимые показатели снижения артериального давления в обеих группах лечения. В исследовании DROP (Diovan Reduction of Proteinuria – Исследование по оценке снижения протеинурии при применении валсартана) дополнительно изучали эффективность валсартана в отношении снижения ЭАМ у 391 пациента с артериальной гипертензией (АД = 150/88 мм рт. ст.) с сахарным диабетом 2-го типа, альбуминурией (среднее значение = 102 мкг/мин;

20–700 мкг/мин) и сохраненной функцией почек (средний уровень креатинина в сыворотке крови = 80 мкмоль/л). Пациенты были рандомизированы для получения одной из трех доз валсартана (160, 320 и 640 мг 1 р/сут) в течение 30 недель. Цель исследования состояла в определении оптимальной дозы валсартана для снижения ЭАМ у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Через 30 недель лечения наблюдалось статистически значимое снижение ЭАМ на 36% относительно исходного уровня в группе применения валсартана в дозе 160 мг (95 % ДИ: 22– 47 %) и на 44% относительно исходного уровня в группе применения валсартана в дозе 320 мг (95 % ДИ: 31–54 %). Был сделан вывод о том, что применение валсартана в дозе 160–320 мг приводило к клинически значимому снижению ЭАМ у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Прочее: двойная блокада РААС

Применение комбинации ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II оценивалось в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – Международное продолжающееся исследование телмисартана, применяемого в качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – Исследование нефропатии при сахарном диабете при участии Департамента по делам ветеранов).

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе либо сахарным диабетом 2-го типа с признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Результаты этих исследований указывали на отсутствие значимого благоприятного влияния лечения на исходы заболеваний почек и (или) сердечно-сосудистых заболеваний, а также на смертность по их причине, но при этом был отмечен повышенный риск развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и (или) артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – Исследование по оценке применения алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с использованием конечных точек, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями почек) было разработано для оценки преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или сочетанием обоих. Исследование было досрочно прекращено из-за повышенного риска развития неблагоприятных исходов. Частота смертельного исхода от осложнений ССЗ и частота развития инсульта в группе применения алискирена были численно выше, чем в группе плацебо, а нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек), чаще наблюдались в группе применения алискирена, чем в группе плацебо.

Гидрохлоротиазид

Немеланомный рак кожи

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований отмечена взаимосвязь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и развитием НМРК. Одно исследование включало популяцию, которая состояла из 71 533 случаев БКР и 8 629 случаев ПКР, сопоставленных соответственно с 1 430 833 и 172 462 контрольными участниками в популяции. Применение гидрохлоротиазида в высокой совокупной дозе (≥ 50 000 мг) было связано со скорректированным отношением шансов (ОШ) 1,29 (95 % ДИ: 1,23–1,35) для БКР и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) для ПКР. В отношении БКР и ПКР наблюдалась четкая взаимосвязь между совокупной дозой и развитием реакции. В другом исследовании была показана возможная связь между развитием рака губы (ПКР) и воздействием гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы были сопоставлены с 63 067 контрольными участниками с использованием стратегии выборки с учетом набора рисков. Была отмечена четкая взаимосвязь между совокупной дозой и развитием реакции: скорректированное ОШ 2,1 (95% ДИ: 1,7–2,6) повысилось до ОШ 3,9 (3,0–4,9) при применении высокой совокупной дозы (около 25 000 мг) и до ОШ 7,7 (5,7–10,5) при применении наивысшей совокупной дозы (около 100 000 мг) (см. раздел 4.4.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Валсартан

Абсорбция

После приема валсартана внутрь C_{max} достигается в течение 2–4 часов. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %. При приеме валсартана с пищей показатели AUC и C_{max} уменьшается на 48 %. Тем не менее, через 8 часов после приема валсартана, принятого натощак или с пищей, его плазменные концентрации были одинаковы в обеих группах. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта валсартана, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения (V_d) валсартана в период равновесного состояния после в/в введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан активно связывается с белками плазмы крови (94–97 %), преимущественно с альбумином.

Биотрансформация

Валсартан не подвергается существенной биотрансформации, только около 20 % дозы, принятой внутрь, выводится в виде метаболитов. Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит не обладает фармакологической активностью.

Элиминация

Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер (период полувыведения – $T½_{\alpha}$ менее 1 часа и $T½_{\beta}$ – около 9 часов). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83 %) и почками (около 13 %). После в/в введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/час, почечный клиренс – 0,62 л/час (около 30 % от общего клиренса). T½ валсартана составляет 6 часов.

Фармакокинетика валсартана в диапазоне терапевтических доз носит линейный характер. При повторном применении валсартана изменений фармакокинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана один раз в сутки кумуляция незначительна. Плазменные концентрации валсартана одинаковы у мужчин и женщин.

Гидрохлоротиазид

Абсорбция

При приеме внутрь гидрохлоротиазид всасывается быстро. C_{max} достигается через 2 часа после приема внутрь. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально относительно увеличению дозы. Одновременный прием с пищей может привести к увеличению или уменьшению системной доступности по сравнению с приемом натощак, данные изменения не имеют клинического значения. При приеме внутрь абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет 70 %.

Распределение

Кинетика распределения и выведения гидрохлоротиазида описывается в целом биэкспоненциальной нисходящей кривой. Кажущийся объем распределения составляет 4–8 л/кг. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами) составляет около 40–70 %. Гидрохлоротиазид накапливается в эритроцитах в концентрации, примерно в три раза превышающей плазменную.

Биотрансформация и элиминация

Гидрохлоротиазид элиминируется практически в неизмененном виде. T½ конечной фазы составляет 6–15 часов. При повторном применении фармакокинетика гидрохлоротиазида не изменяется. При приеме один раз в сутки аккумуляция минимальна. Более 95 % абсорбировавшейся дозы выводится в неизмененном виде почками.

Валсартан + гидрохлоротиазид

При одновременном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида уменьшается на 30 %, а биодоступность валсартана существенно не изменяется. Отмеченное взаимодействие не оказывает влияние на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. В контролируемых клинических исследованиях был выявлен отчетливый антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из действующих веществ препарата в отдельности или эффект плацебо.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек с КК 30–70 мл/мин коррекции дозы препарата не требуется. Нет данных по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) и у пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан не выводится с помощью гемодиализа из-за значительного связывания с белками плазмы крови. В то же время гемодиализ позволяет эффективно выводить из организма гидрохлоротиазид.

В условиях нарушения функции почек средние пиковые значения концентрации в плазме крови и значения AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а скорость выведения почками снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести T½ увеличивается практически вдвое. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек значительно снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин). Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 $м^2$) противопоказано.

Печеночная недостаточность

В фармакокинетическом исследовании AUC валсартана у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести удваивалась по сравнению со здоровыми

добровольцами. В настоящее время нет данных по применению валсартана у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд–Пью).

Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гидрохлоротиазида, коррекции его дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется.

Противопоказано применение комбинации валсартан + гидрохлоротиазид у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Лица пожилого возраста

У некоторых пациентов пожилого возраста системная экспозиция валсартана была несколько выше, чем у пациентов молодого возраста, однако это не было клинически значимым.

Ограниченные данные позволяют предположить, что у пожилых (как здоровых, так и пациентов с артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

5.3. Данные доклинической безопасности

Потенциальную токсичность комбинации валсартана и гидрохлоротиазида при приеме внутрь изучали на крысах и мартышках в исследованиях продолжительностью до шести месяцев. Не было получено никаких данных, которые исключали бы применение терапевтических доз этой комбинации у человека.

Изменения, вызванные приемом комбинации валсартана и гидрохлоротиазида в исследованиях хронической токсичности, скорее всего, были вызваны валсартаном.

Токсикологическим органом-мишенью были почки, причем токсическая реакция была более выраженной у мартышек, чем у крыс. Применение комбинации валсартана и гидрохлоротиазида приводило к повреждению почек (нефропатия с тубулярной базофилией, повышение уровней мочевины в плазме крови, креатинина в плазме крови и калия в сыворотке крови и повышение объема мочи и выведения электролитов с мочой при применении валсартана в дозе 30 мг/кг/сут + гидрохлоротиазида в дозе 9 мг/кг/сут у крыс и 10 + 3 мг/кг/сут у мартышек), вероятно, вследствие изменения почечной гемодинамики. Эти дозы у крыс в 0,9 и 3,5 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу валсартана и гидрохлоротиазида для человека соответственно в пересчете на мг/м^2. Эти дозы у мартышек в 0,3 и 1,2 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу валсартана и гидрохлоротиазида для человека соответственно в пересчете на мг/м^2 (в расчетах принимается, что доза валсартана при приеме внутрь составляет 320 мг/сут в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг/сут, а масса тела пациента составляет 60 кг).

Введение комбинации валсартана и гидрохлоротиазида в высоких дозах вызывало снижение эритроцитарных индексов (количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита в дозах от 100 + 31 мг/кг/сут у крыс и 30 + 9 мг/кг/сут у мартышек). Эти дозы у крыс в 3,0 и 12 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу валсартана и гидрохлоротиазида для человека соответственно в пересчете на мг/м^2. Эти дозы у мартышек в 0,9 и 3,5 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу валсартана и гидрохлоротиазида для человека соответственно в пересчете на мг/м^2 (в расчетах предполагается, что пероральная доза валсартана составляет 320 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом 25 мг/сут и пациент весом 60 кг).

У мартышек наблюдались повреждения слизистой оболочки желудка (в дозах от 30 + 9 мг/кг/сут). Введение данной комбинации также приводило к гиперплазии афферентных артериол в почках (в дозе 600 + 188 мг/кг/сут у крыс и от 30 + 9 мг/кг/сут у мартышек). Эти дозы у мартышек в 0,9 и 3,5 раза превышают максимальную

рекомендуемую дозу для человека валсартана и гидрохлоротиазида соответственно в пересчете на мг/м^2. Эти дозы у крыс в 18 и 73 раза превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека валсартана и гидрохлоротиазида соответственно в пересчете на мг/м^2 (в расчетах предполагается, что пероральная доза валсартана составляет 320 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом 25 мг/сут и пациент весом 60 кг).

Вышеуказанные эффекты, предположительно, обусловлены фармакологическими эффектами высоких доз валсартана (блокада ингибирования высвобождения ренина, индуцированного ангиотензином II, со стимуляцией ренин-продуцирующих клеток), а также возникают при применении ингибиторов АПФ. Эти результаты, по-видимому, не имеют отношения к использованию терапевтических доз валсартана у людей.

Комбинацию валсартан и гидрохлоротиазид не испытывали на мутагенность, хромосомный разрыв и канцерогенность в связи с отсутствием данных, свидетельствующих о наличии взаимодействия между этими двумя веществами. Однако такие испытания проводились отдельно для валсартана и гидрохлоротиазида, и в них не было получено данных, свидетельствующих о наличии мутагенности, хромосомного разрыва или канцерогенности.

У крыс введение доз валсартана, токсичные для материнского организма (600 мг/кг/сут), в течение последних дней беременности и в период лактации приводили к снижению выживаемости, снижению прироста массы тела и замедлению развития (отслоение ушной раковины и открытия слухового прохода) у потомства (см. раздел 4.6.). Эти дозы у крыс (600 мг/кг/сут) примерно в 18 раз превышают максимальную рекомендуемую дозу для человека в пересчете на мг/м² (в расчетах предполагают пероральную дозу 320 мг/сут и 60-килограммовый пациент). Аналогичные результаты наблюдались при применении валсартана/гидрохлоротиазида у крыс и кроликов. В исследованиях эмбриофетального развития (сегмент II) по оценке комбинации валсартан/гидрохлоротиазид на крысах и кроликах не было получено данных, свидетельствующих о наличии тератогенности, однако наблюдалась фетотоксичность, связанная с токсичностью для материнского организма.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Повидон-К25
Лактозы моногидрат
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный
Оболочка пленочная
Гипромеллоза 2910
Титана диоксид (Е171)
Макрогол-4000
Краситель железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала поливинилхлорида/полиэтилена/поливинилиденхлорида и фольги алюминиевой.

По 2 блистера по 14 таблеток или по 2, 4 или 6 блистеров по 15 таблеток помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения
АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место
Телефон: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994-70-70
Факс: +7 (495) 994-70-78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь
Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Телефон: 8 740 740 92 30
Факс: 8 740 740 92 30
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: +7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения
Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Телефон: +374 11 56 00 11
Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001014)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Вальсакор Н 160 доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).