ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Вальсакор® Н 80

Вальсакор® Н 160

Вальсакор® HD 160

(Valsacor® H 80)

(Valsacor® H 160)

(Valsacor® HD 160)

Склад:

діючі речовини: валсартан; гідрохлортіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду або 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду, або 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду;

допоміжні речовини: ядро таблетки – целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, оксид заліза червоний (Е 172), оксид заліза жовтий (Е 172) – лише у Вальсакор® Н 80 та у Вальсакор® HD 160.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Вальсакор® Н 80: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору;

Вальсакор® Н 160: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоно-коричневого кольору;

Вальсакор® HD 160: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. АТХ C09D A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Валсартан

Валсартан – це специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II (Ang II). Він діє селективним чином на підтип рецептора AT_1, який несе відповідальність за відому дію ангіотензину II (Ang II). Підвищені рівні Ang II у плазмі крові після блокади рецептора AT_1 внаслідок прийому валсартану можуть стимулювати неблокований рецептор AT_2, що встановлює рівновагу між ефектом рецептора AT_1. Валсартан не демонструє жодної часткової агоністичної дії на рецептори AT_1 та характеризується набагато більшою (близько 20000-кратною) спорідненістю з рецептором AT_1, аніж з рецептором AT_2. Невідомо, чи зв'язується валсартан з іншими гормональними рецепторами чи іонними каналами, важливими у процесі серцево-судинної регуляції, та чи блокує він їх.

Валсартан не інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), також відомий під назвою кініназа II, який конвертує Ang I у Ang II та призводить до розпаду брадикініну. Оскільки ефект на АПФ відсутній та відсутнє потенціювання брадикініну чи субстанції Р, малоймовірно, що антагоністи Ang II спричиняють кашель. Частота виникнення сухого кашлю значно нижча у пацієнтів, які отримують валсартан, порівняно з пацієнтами, які отримують інгібітори АПФ.

Застосування валсартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту пульсу. У більшості пацієнтів після застосування одноразової пероральної дози настання гіпотензивного ефекту виникає у межах 2 годин, а пікове зниження артеріального тиску досягається упродовж 4-6 годин. Гіпотензивний ефект триває упродовж 24 годин після прийому. При повторному прийомі максимальне зниження артеріального тиску при прийомі будь-якої дози препарату, зазвичай, досягається упродовж 2-4 тижнів та зберігається при довготривалому застосуванні. У комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску.

Раптове припинення прийому валсартану не спричиняє «рикошетну» гіпертензію або інші побічні явища.

Гідрохлортіазид

Місце дії тіазидних діуретиків – це в основному дистальний звитий нирковий каналець. У кірковій речовині нирок присутній рецептор з високим ступенем спорідненості, що виступає основною ділянкою зв'язування для дії тіазидних діуретиків та інгібування транспортування NaCl у дистальному звитому нирковому канальці. Механізм дії

тіазидів відбувається шляхом інгібування симпортеру Na Cl-, вірогідно, внаслідок конкурування за ділянку Cl-, що впливає на механізми електролітичної реабсорбції: пряме підвищення рівнів натрію та виведення хлориду приблизно в рівній мірі та непряма дія цього діуретику, що знижує рівні у плазмі крові з подальшим підвищенням активності реніну плазми, секрецією альдостерону та зниженням рівня калію в сечі, а також зниження калію в сироватці крові. Зв’язок між реніном та альдостероном опосередкований Ang II, тому при супутньому введенні валсартану зниження калію в сироватці крові менш виражене, аніж спостерігається при монотерапії з гідрохлортіазидом.

Немеланомний рак шкіри

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв’язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало популяцію, яка складалася з 71 533 випадків ОЦК та 8 629 випадків ВКС, що відповідало 1430 833 та 172 462 групам контролю відповідно. Високий рівень використання гідрохлоротіазиду (кумулятивний ≥ 50 000 мг) був пов’язаний із скоригованим АБО 1,29 (95% ДІ: 1,23-1,35) для ОЦК та 3,98 (95% ДІ: 3,68-4,31) для ССС. Чіткий взаємозв'язок кумулятивної реакції дози спостерігався як для БКК, так і для ПКР. Інше дослідження показало можливу зв'язок між раком губи (ПКР) та впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи відповідали 63 067 контрольним групам населення, використовуючи стратегію відбору зразків. Продемонстровано взаємозв'язок кумулятивної дози з відрегульованим OR 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6), що збільшується до OR 3,9 (3,0-4,9) для високого використання (~ 25000 мг) та OR 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози (~ 100 000 мг) (див. «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Валсартан/гідрохлортіазид

Системна доступність гідрохлортіазиду знижується приблизно на 30 % при супутньому застосуванні з валсартаном. Кінетика валсартану не зазнає значного впливу при супутньому застосуванні з гідрохлортіазидом. Така очевидна взаємодія не впливає на комбіноване застосування валсартану та гідрохлортіазиду, оскільки чіткий гіпотензивний ефект комбінації перевищує ефект, досягнутий при монотерапії будь-якою з активних субстанцій.

Валсартан

Абсорбція

Після перорального прийому валсартану пікові концентрації валсартану у плазмі крові (C_{max}) досягаються через 2-4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Вживання їжі знижує вплив (що вимірюється AUC) валсартану приблизно на 40 % та C_{max} приблизно на 50 %, хоча, починаючи приблизно з 8 години після прийому, концентрації валсартану у плазмі подібні у пацієнтів, які прийняли їжу, та у пацієнтів натще. Однак таке зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту. Тому валсартан можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Стабільний об’єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів, це свідчить про те, що валсартан неактивно розподіляється у тканинах. Валсартан активно зв’язується з білками сироватки крові (94-97 %), зокрема з альбуміном.

Біотрансформація

Валсартан біотрансформується у незначній кількості, оскільки лише 20 % дози відновлюється у вигляді метаболітів. Гідроксильний метаболіт було виявлено у плазмі у невеликих концентраціях (менше 10 % AUC для валсартану). Цей метаболіт неактивний з фармакологічної точки зору.

Виведення

Валсартан демонструє кінетику мультиекспоненційного розпаду ($t_{½\alpha}$ через <1 годину та $t_{½ß}$ через приблизно 9 годин). Валсартан виводиться здебільшого з калом (приблизно 83 % дози) та сечею (приблизно 13 % дози), в основному у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану з плазми крові становить близько 2 л/год, а нирковий кліренс – 0,62 л/год (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Гідрохлортіазид

Абсорбція

Абсорбція гідрохлортіазиду після перорального прийому відбувається швидко (t_{max} приблизно 2 годин). Зростання середнього значення AUC є лінійним та пропорційним до дози у межах терапевтичного діапазону.

Вплив вживання їжі на абсорбцію гідрохлортіазиду незначний з клінічної точки зору. Абсолютна біодоступність гідрохлортіазиду становить 70 % після перорального прийому.

Розподіл

Очевидний об’єм розподілу становить 4-8 л/кг.

Циркулюючий гідрохлортіазид зв’язується з білками плазми крові (40-70 %), в основному із сироватковим альбуміном. Гідрохлортіазид також накопичується в еритроцитах у кількості, що приблизно втричі перевищує рівні у плазмі крові.

Виведення

Гідрохлортіазид виводиться в основному у вигляді незміненого лікарського засобу. Гідрохлортіазид виводиться з плазми крові протягом періоду напіввиведення, що становить у середньому від 6 до 15 годин на стадії термінального виведення. Жодних змін у кінетиці гідрохлортіазиду при повторному прийомі не відбувається, а накопичення – мінімальне при прийомі 1 раз на добу. Більше 95 % абсорбованої дози

виводиться у вигляді незміненої сполуки із сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації та активного виведення у ниркові канальці.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких належно не регулюється монотерапією.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до похідних сульфонамідів; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія або симптоматична гіперурикемія; одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, у тому числі валсартану або інгібіторів АПФ з аліскіреном у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73м^2); вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії з комбінацією валсартану та гідрохлортіазиду

Супутнє застосування не рекомендується

Літій

Повідомлялося про тимчасове підвищення концентрації літію в сироватці крові та токсичність під час супутнього прийому літію та інгібіторів АПФ та/або тіазидів, у тому числі гідрохлортіазиду. Через недостатність досвіду щодо супутнього застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо доведена необхідність застосування цієї комбінації, рекомендується спостерігати за рівнем літію в сироватці крові.

Супутнє застосування, яке потребує особливої обережності

Інші антигіпертензивні препарати

Препарат може посилити гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів (наприклад, інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)

Вірогідне зниження реакції на пресорні аміни. Клінічна значимість цього ефекту не визначена

та недостатня для припинення їх прийому.

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

НПЗП можуть послабити гіпотензивний ефект як антагоністів Ang II, так і гідрохлортіазиду при їх супутньому застосуванні. Крім того, супутнє застосування валсартану/гідрохлортіазиду та НПЗП може призвести до погіршення функції нирок та підвищення рівня калію в сироватці крові. Таким чином, рекомендується вести моніторинг функції нирок на початку лікування, а також забезпечувати пацієнту належне поповнення втрати рідини.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

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

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні препаратів групи АРА, у тому числі валсартану, з іншими препаратами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики, препарати калію, замінники солі, що містять калій, та інші речовини, які можуть підвищити рівень калію

Слід бути обережними при супутньому прийомі препаратів, що впливають на рівень калію. Необхідно часто перевіряти рівень калію в сироватці крові.

Транспортери

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад, рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад, ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід дотримуватися належних заходів на початку або в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

Відсутність взаємодій

У дослідженнях із валсартаном жодних клінічно значущих взаємодій не було виявлено при прийомі валсартану з будь-якою з нижчезазначених речовин: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенол, індометацин, гідрохлортіазид, амлодипін та глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть вступати у взаємодію з гідрохлортіазидом у складі препарату Вальсакор® Н 80, Вальсакор® Н 160 та Вальсакор® HD 160 (див. взаємодії з гідрохлортіазидом).

Взаємодії, пов'язані з гідрохлортіазидом

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Лікарські засоби, що впливають на рівень калію в сироватці крові

Гіпокаліємічний ефект гідрохлортіазиду може підсилитися при супутньому застосуванні калійуретичних діуретиків, кортикостероїдів, проносних засобів, адренокортикотропних гормонів (АКГ), амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G, саліцилової кислоти та її похідних.

Якщо вищезазначені лікарські засоби призначені у комбінації з гідрохлортіазидом/валсартаном, рекомендується вести моніторинг рівнів калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що можуть спричинити тахікардію типу «torsades de pointes»

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

У зв’язку з ризиком гіпокаліємії гідрохлортіазид слід застосовувати з обережністю одночасно з лікарськими засобами, які можуть спричинити тахікардію типу «torsades de pointes».

Лікарські засоби, що впливають на рівні натрію в сироватці крові

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може бути підсилений при супутньому прийомі таких лікарських засобів як антидепресанти, протипсихотичні та протиепілептичні засоби. Довготривале застосування таких лікарських засобів слід здійснювати з особливою обережністю.

Серцеві глікозиди

У разі наявності аритмії серця, спричиненої дигіталісом при прийомі тіазидів, може спостерігатися гіпокаліємія або гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»).

Солі кальцію та вітамін D

Прийом тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, у комбінації з вітаміном D або з кальцієвими солями може спричинити зростання рівня кальцію в сироватці крові. Супутнє застосування тіазидних діуретиків з кальцієвими солями може спричинити гіперкальціємію у пацієнтів зі схильністю до гіперкальціємії (наприклад, пацієнти з гіперпаратиреоїдизмом, злоякісними пухлинами або станами, зумовленими дефіцитом вітаміну D) шляхом підвищення канальцевої реабсорбції кальцію.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні препарати та інсулін)

Тіазиди можуть змінити переносимість глюкози. Може виникнути потреба у коригуванні дози протидіабетичних препаратів.

Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик лактатацидозу, спричиненого вірогідною функціональною нирковою недостатністю, пов’язаною з

прийомом гідрохлортіазиду.

Бета-блокатори та діазоксид

Супутнє застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з бета-блокаторами може підвищити ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть підсилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Лікарські засоби, що застосовуються при лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Існує необхідність у коригуванні дози препаратів проти подагри, оскільки гідрохлортіазид може збільшити рівень сечової кислоти у сироватці крові. У разі необхідності слід збільшити дозу пробенециду або сульфінпіразону. Супутній прийом тіазидних діуретиків може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні препарати (наприклад, атропін, біпериден)

Біодоступність тіазидних діуретиків може зрости при прийомі антихолінергічних препаратів (наприклад, атропіну, біперидену), зокрема внаслідок зниження перистальтики шлунка та швидкості випорожнення шлунка. Також очікується, що прокінетичні лікарські засоби, наприклад цизаприд, можуть зменшити біодоступність тіазидних діуретиків.

Амантадин

Тіазидні діуретики збільшують ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Іонообмінні смоли

Абсорбція тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, порушується при супутньому прийомі холестираміну або колестиполу.

Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть зменшити виведення нирками цитотоксичних препаратів та потенціювати їх мієлосупресивні ефекти.

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, посилюють дію похідних кураре.

Циклоспорин

Супутній прийом із циклоспорином може підвищити ризик виникнення гіперурикемії та появу симптомів, що нагадують загострення подагри.

Алкоголь, барбітурати або наркотичні речовини

Супутнє застосування тіазидних діуретиків з речовинами, які також сприяють зниженню артеріального тиску (наприклад, шляхом зниження активності симпатичної нервової системи або судинорозширювальної дії) може потенціювати ортостатичну гіпотензію.

Метилдопа

Зафіксовано випадки гемолітичної анемії, яка виникала при супутньому прийомі гідрохлортіазиду та метилдопи.

Карбамазепін

У пацієнтів, які отримують гідрохлортіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Таких пацієнтів слід повідомити про можливість гіпонатріємічної реакції і спостерігати належним чином.

Йодне контрастне середовище

У разі зневоднення внаслідок прийому діуретиків виникає підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при великих дозах препаратів йоду. Пацієнтам слід провести регідратацію перед введенням.

Особливості застосування.

Порушення функції нирок та трансплантація нирки

Пацієнтам із трансплантацією нирки не слід приймати препарат через відсутність досвіду безпечного застосування валсартану/гідрохлортіазиду. У пацієнтів із незначними або помірними порушеннями функції нирок регулювання дози не потрібне (кліренс креатиніну ≥30 мл/хв). Рекомендується періодично контролювати рівні калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові.

Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок.

Стеноз ниркової артерії

Оскільки можуть підвищитися рівні сечовини і креатиніну в сироватці крові, пацієнтам з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки не рекомендується приймати препарат.

Первинний гіперальдостеронізм

Препарат не рекомендується для застосування пацієнтами із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх РААС не активована.

Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю із застійними явищами або з іншими станами зі стимуляцією РААС

У пацієнтів, функція нирок яких головним чином залежить від активності РААС (наприклад, пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю із застійними явищами), лікування засобами, які діють на РААС, може спричинити олігурію та/або прогресуючу азотемію, рідко – із гострою нирковою недостатністю. Не встановлена безпека застосування препарату пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю з застійними явищами. Тому не слід виключати, що через пригнічення РААС при застосуванні препарату Вальсакор® Н 80, Вальсакор® Н 160, Вальсакор® HD 160 може розвинутися ниркова недостатність. Таким

пацієнтам не слід приймати препарат.

Зміни балансу електролітів сироватки крові

Слід бути обережними при супутньому прийомі добавок калію, калійзберігаючих діуретиків, замінників солі, що містять калій, або інших препаратів, які можуть збільшити концентрацію калію в крові (гепарин).

Повідомлялося про розвиток гіпокаліємії під час лікування тіазидними діуретиками. Рекомендується часто перевіряти рівні калію в сироватці крові.

Гідрохлортіазид

Гіпокаліємія відзначалася у період лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлортіазид. Рекомендується вести регулярний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлортіазид, спричиняє гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз. Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, збільшують виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії. Виведення кальцію зменшується при прийомі тіазидних діуретиків. Це може призвести до гіперкальціємії.

Пацієнтам, які отримують лікування діуретиками, слід проводити періодичну оцінку електролітів сироватки крові з відповідною частотою.

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

За пацієнтами, які приймають тіазидні діуретики, слід встановити спостереження щодо появи клінічних проявів дисбалансу рідин або електролітів. Небезпечними ознаками дисбалансу рідин або електролітів є сухість у роті, спрага, астенія (виснаження, слабкість), сонливість, загальмованість, збудження (дисфорія), судоми або біль у м'язах, швидка втомлюваність м'язів, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та шлунково-кишкові розлади (нудота та блювання).

У пацієнтів із вираженим дефіцитом натрію та/або ОЦК в організмі, наприклад у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії препаратом може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Перед початком терапії слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або ОЦК.

У разі артеріальної гіпотензії пацієнта слід розмістити в горизонтальне положення і, у разі необхідності, внутрішньовенно ввести ізотонічний сольовий розчин. Лікування можна продовжити одразу після стабілізації артеріального тиску.

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Слід бути особливо обережними пацієнтам зі стенозом аорти або мітрального клапана, або з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з незначними або помірними порушеннями функції печінки без холестазу препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»). Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки або прогресуючою хворобою печінки, оскільки незначні зміни рідинного чи

електролітичного балансу можуть призвести до печінкової коми.

Системний червоний вовчак

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, загострюють або активізують системний червоний вовчак.

Інші метаболічні розлади

Тіазидні діуретики можуть вплинути на переносимість глюкози та підвищити рівень холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти в сироватці крові. Діабетикам може знадобитися коригування дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів.

Тіазиди можуть зменшити виведення кальцію із сечею та спричинити переміжні та незначні підвищення рівня кальцію в сироватці крові при відсутності відомих розладів метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може свідчити про наявність гіперпаратиреоїдизму. Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням аналізів функції паращитовидної залози.

Фоточутливість

Випадки реакції фоточутливості відзначалися при прийомі тіазидних діуретиків (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення реакції фоточутливості протягом лікування препаратом рекомендується припинити лікування. У разі потреби у повторному прийомі діуретику рекомендується захистити уразливі зони від сонця або штучного УФ випромінювання.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома

Сульфонаміди та похідні сульфонаміду можуть спричинити реакції ідіосинкразії, що призводять до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. До симптомів належать гострий початок зниження гостроти зору чи біль в очах, які, як правило, виникають від кількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Відсутність лікування гострої закритокутової глаукоми може призвести до остаточної втрати зору.

Лікування препаратом слід припинити якомога швидше. Може знадобитися термінова медична або хірургічна допомога у випадку, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії до сульфонаміду або пеніциліну.

Загальні розлади

Слід бути обережними при застосуванні препарату пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших антагоністів рецепторів Ang II. У пацієнтів з алергією та астмою в анамнезі є велика імовірність розвитку алергічних реакцій.

Немеланомний рак шкіри

Підвищений ризик немеланомного раку шкіри (НМРШ) (базальноклітинна карцинома (БКК) та плоскоклітинний рак (ПКР)) із збільшенням кумулятивної дози впливу гідрохлортіазиду (HCTZ) спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях,

заснованих на Датському національному реєстрі раку. Фотосенсибілізуючі дії гідрохлортіазиду можуть діяти як можливий механізм для НМРШ.

Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид, слід інформувати про ризик розвитку НМРШ та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень та негайно повідомляти про підозрілі ураження шкіри. Пацієнтам слід рекомендувати можливі профілактичні заходи, такі як обмежений вплив сонячного світла та ультрафіолетових променів, а також, у разі впливу, належний захист, щоб мінімізувати ризик раку шкіри. Слід негайно досліджувати підозрілі ураження шкіри, потенційно включаючи гістологічні дослідження біоптатів. Можливо, також доведеться переглянути питання про використання гідрохлортіазиду у пацієнтів, які перенесли НМРШ (див. «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлортіазиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлортіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування валсартану/гідрохлортіазиду слід припинити та призначити відповідне лікування. Гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

Ангіоневротичний набряк

Про виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика) повідомлялось у пацієнтів, які отримували валсартан; деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі і при застосуванні інших антагоністів рецепторів Ang II. При розвитку набряку Квінке лікування антагоністами рецепторів Ang II слід негайно припинити. Повторне застосування препарату протипоказане.

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про інтестинальний ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися такі симптоми, як біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо у пацієнта діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування валсартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг, який проводити до повного зникнення симптомів.

Подвійна блокада РААС

Артеріальна гіпотензія, синкопе, інсульт, гіперкаліємія та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, зафіксовано у сприйнятливих пацієнтів, особливо при комбінації лікарських засобів, які впливають на цю систему. У зв’язку з подвійною блокадою РААС супутнє застосування аліскірену та антагоністів рецепторів Ang II або інгібіторів АПФ не рекомендується.

Гідрохлортіазид може знижувати рівень зв’язаного з білками йоду у плазмі крові.

Гідрохлортіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці

крові.

Пацієнтам літнього віку корегування дози не потрібне.

Важлива інформація про деякі інгредієнти

Вальсакор® Н 80, Вальсакор® Н 160 та Вальсакор® HD 160 містять лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Як і інші препарати, що безпосередньо діють на РААС, Вальсакор® Н 80, Вальсакор® Н 160 та Вальсакор® HD 160 протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Антагоністи Ang II можуть викликати ураження плода, подібні до тих, що викликають інгібітори АПФ.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ вагітним протягом II та III триместрів можуть викликати ураження та смерть плода. Гідрохлортіазид перетинає плаценту. Внутрішньоматковий вплив тіазидних діуретиків може призвести до тромбоцитопенії плода або новонародженого та може бути пов’язаний з іншими побічними реакціями, що мають місце у дорослих.

Період годування груддю

Якщо застосування препарату вкрай необхідне, годування груддю слід припинити. Протягом періоду годування груддю бажано використовувати альтернативні методи лікування з краще встановленими профілями безпеки, особливо у період годування новонародженого або недоношеної дитини. Немає жодної інформації щодо застосування валсартану протягом годування груддю. Гідрохлортіазид проникає у молоко людини в невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах викликають діурез, що може пригнічувати продукування молока.

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

На початку застосування препарату (період визначається лікарем) забороняється керувати автотранспортом та виконувати роботу з іншими механізмами. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза – 1 таблетка Вальсакор® Н 80 (80 мг/12,5 мг) на добу. У разі недостатнього зниження артеріального тиску через 3-4 тижні після початку лікування рекомендується розглянути можливість збільшення дози до 1 таблетки Вальсакор® Н 160 (160 мг/12,5 мг) 1 раз на добу. Вальсакор® HD 160 (160 мг/25 мг) слід призначати пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні препарату Вальсакор® Н 160.

У разі недостатнього зниження артеріального тиску при прийомі препарату Вальсакор® HD 160 слід розпочати лікування таблетками валсартану/гідрохлортіазиду 320 мг/12,5 мг (Вальсакор® Н 320). Таблетки валсартану/гідрохлортіазиду 320 мг/25 мг (Вальсакор® HD 320) слід застосовувати пацієнтам, у яких контроль артеріального тиску недостатній при прийомі таблеток валсартану/гідрохлортіазиду 320 мг/12,5 мг.

Максимальна добова доза – 320 мг/25 мг.

Антигіпертензивний ефект головним чином відзначається у перші 2 тижні. У більшості пацієнтів максимальний ефект спостерігається протягом 4 тижнів. Однак для деяких пацієнтів може знадобитися 4-8 тижнів лікування. Це слід врахувати при титруванні дози.

Вальсакор® Н 80, Вальсакор® Н 160 та Вальсакор® HD 160 можна приймати незалежно від вживання їжі, запиваючи водою.

Додаткова інформація про особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку жодного коригування дози не потрібно.

Ниркова недостатність

Для пацієнтів з нирковою недостатністю незначного або помірного ступеня не потребується коригування дози (ШКФ ³30 мл/хв). Через вміст гідрохлортіазиду препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв) та анурією (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування з аліскіреном протипоказане пацієнтам із нирковою недостатністю (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Протипоказання»).

Цукровий діабет

Одночасне застосування валсартану та аліскірену протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом. (див. розділ «Протипоказання»).

Печінкова недостатність.

У пацієнтів з печінковою недостатністю у незначній та помірній формі без наявності холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Коригування дози гідрохлортіазиду не потребується у пацієнтів з печінковою недостатністю у незначній або помірній формі. Через вміст валсартану препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю або з біліарним цирозом печінки та холестазом (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлена, тому не рекомендується застосовувати препарат цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми

Передозування валсартаном може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що, зі свого боку може призвести до пригнічення свідомості, розвитку судинної недостатності та/або шокового стану. Внаслідок передозування гідрохлортіазидом можуть виникнути такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, електролітний дисбаланс і, як наслідок, аритмія та спазми м'язів. Найхарактернішими ознаками та симптомами передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження організму, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини у крові (в основному ниркова недостатність).

Лікування

Терапевтичні заходи залежать від того, як давно була прийнята велика доза препарату та від тяжкості симптомів, причому найважливішим є стабілізація гемоциркуляції.

Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання, якщо ж після приймання пройшов тривалий час, слід застосувати достатню кількість активованого вугілля.

У разі виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта слід розмістити в горизонтальне положення і негайно внутрішньовенно ввести ізотонічний сольовий розчин для відновлення водно-сольового балансу.

Валсартан не виводиться шляхом гемодіалізу через його потужне зв'язування з білками плазми, однак кліренс гідрохлортіазиду досягається шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що виникають при прийомі комбінації валсартану/гідрохлортіазиду

З боку обміну речовин та харчування: зневоднення.

З боку нервової системи: запаморочення, парестезія, синкопе, сплутаність свідомості, дезорієнтація, нервозність, зміни настрою, ксантопсія.

З боку органів зору: нечіткість зору.

З боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах.

З боку судин: артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, некардіогенний набряк легень, респіраторний дистрес, пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, відчуття спраги, запалення слинних залоз, холецистит.

З боку м'язово-скелетної та сполучної тканини: міалгія, артралгія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: пурпура, токсичний епідермальний некроліз, екзема.

З боку серця: серцева недостатність.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому.

Загальні розлади та реакції у місці введення: втома, анафілактична реакція, шок.

Лабораторні та інструментальні дані: підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові, підвищення білірубіну та креатиніну в сироватці крові, гіпокаліємія; гіпонатріємія; підвищення рівня азоту в сечовині крові; нейтропенія; гіперурикемія, що може провокувати напади подагри у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету.

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

Додаткова інформація про окремі компоненти

Побічні реакції, що виникають при прийомі одного з окремих компонентів, також можуть бути потенційними небажаними ефектами внаслідок прийому валсартану/гідрохлортіазиду.

Побічні реакції, що виникають при прийомі валсартану

З боку крові та лімфатичної системи: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: інші реакції підвищеної чутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову реакцію.

З боку обміну речовин та харчування: підвищення рівня калію в сироватці крові, гіпонатріємія.

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

З боку судин: васкуліт.

З боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль, частота «дуже рідко» – кишковий ангіоневротичний набряк.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення показників функції печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин: ангіоневричний набряк, висипання, свербіж.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: ниркова недостатність.

У хворих на артеріальну гіпертензію спостерігалися такі реакції: артралгія, астенія, біль у спині, діарея, запаморочення, головний біль, безсоння, зниження лібідо, нудота, набряк, фарингіт, риніт, синусит, запалення верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції.

Побічні реакції, що виникають при прийомі гідрохлортіазиду

Гідрохлортіазид широко застосовують протягом багатьох років, часто у більших дозах, аніж містить Вальсакор® H 80, Вальсакор® H 160 та Вальсакор® HD 160. У пацієнтів, які отримували монотерапію тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлортіазид, відзначалися такі побічні реакції:

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, що іноді супроводжується пурпурою, агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, недостатність кісткового мозку, апластична анемія.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості.

З боку обміну речовин та харчування: гіпокаліємія, підвищення ліпідів у крові (здебільшого при великих дозах), гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення діабетичного метаболічного стану, гіпохлоремічний алкалоз.

З боку психіки: депресія, порушення сну.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія.

З боку органів зору: погіршення зору, гостра закритокутова глаукома, хоріоїдальний випіт.

З боку серця: серцева аритмія.

З боку судин: постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: респіраторний дистрес, включаючи пневмонію та набряк легень, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)

(див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту: втрата апетиту, незначна нудота та блювання, запор, дискомфорт у шлунково-кишковому тракті, діарея, панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: внутрішньопечінковий холестаз або жовтяниця.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.

З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка та інші форми висипань, фоточутливість, некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції типу червоного вовчака, рецидив шкірного червоного вовчака, поліморфна еритема.

Загальні розлади та порушення у місці введення: пірексія, астенія, підвищення температури тіла, підвищена втомлюваність.

З боку м'язово-скелетної та сполучної тканини: спазми м'язів.

З боку статевих органів та молочних залоз: імпотенція.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): немеланомний рак шкіри (НМРШ) (базальноклітинна карцинома (БКК) та плоскоклітинний рак (ПКР)) [1].

1 Немеланомний рак шкіри: На основі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивна дозозалежність між гідрохлортіазидом та НМРШ (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла та вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 або по 4, або по 6 блістерів у коробці.

По 15 таблеток у блістері, по 2 або по 4 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d. d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.